

# Neurotoxicidad por ifosfamida. Informe de un caso y revisión de bibliografía

## *Ifosfamide neurotoxicity. Case report and literature review*

Enrique López-Aguilar,<sup>1</sup> Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,<sup>2</sup> Ana Paulina Rioscovian-Soto,<sup>3</sup> Berenice Aguilar-Román,<sup>4</sup> Volkmar Wanzke-del Ángel,<sup>3</sup> Fernando Cerecedo-Díaz<sup>3</sup>

### ▷ RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente masculino de 13 años cinco meses que, desde los 12 años, cursó con diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo. Recibió tratamiento con quimioterapia con base en ifosfamida, cisplatino, VP16 y vincristina con reducción del volumen tumoral en 90%. Completó siete esquemas de quimioterapia. Posteriormente presentó datos de toxicidad neurológica por ifosfamida grado cuatro y a seguir, la muerte. La dosis acumulada de ifosfamida, fue de 36 g/m<sup>2</sup>SC.

Dentro de los factores de riesgo conocidos para presentar este efecto secundario, tales como hiponatremia, hypoalbuminemia, dosis acumulativa de ifosfamida mayor de 60 g/m<sup>2</sup>SC, niveles séricos de creatinina, administración de otros fármacos, carcinomatosis pélvica, antecedente de radioterapia al sistema nervioso central y el estado clínico previo del paciente, únicamente presentó hypoalbuminemia, ya que fueron descartadas todas las posibles patologías responsables del deterioro neurológico.

En algunas series, la toxicidad por ifosfamida se informa hasta en 30% a 40% con dosis alta de ésta. La mayor parte de estos informes son en población europea

### ▷ ABSTRACT

*We report a case of a 13 years old male with the diagnosis of peripheral primitive neuroectodermal tumor at the age of 12. He received chemotherapy with ifosfamide, cisplatin, VP16 and vincristin for seven cycles with reduction of the 90% of the tumor mass. After the seven cycle of chemotherapy he presented signs of neurologic toxicity secondary to ifosfamide stage four and finally death, with a cumulative dose of 36 g/m<sup>2</sup> SC*

*Among the factors known for this kind of complications we can find hyponatremia, hypoalbuminemia, cumulative dose over 60 g/m<sup>2</sup>, serum creatinine, association with others drugs, pelvic carcinomatosis, central nervous system radiotherapy, none of which the patients presented, except for hypoalbuminemia, other causes were also discarded.*

*The ifosfamide toxicity is reported in some series up to 30-40% secondary to a high dose, most of the reported cases happen in European and in Asians series, however is unknown de frequency in Latin-American population*

**Keywords:** Neurotoxicity, ifosfamide, chemotherapy, Mexico

1 Jefe del Servicio de Oncología.

2 Directora de Educación e Investigación en Salud.

3 Servicio de Oncología.

4 Servicio de Pediatría.

Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Enrique López-Aguilar. Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. 06720, México, D. F. Teléfono: (52) 55 5627 6900 Extensión: 22528. Correo electrónico: elopezaguilar@hotmail.com

y algunos son de población asiática; sin embargo, no se conoce este dato en Latinoamérica. Se han propuesto diferentes teorías para explicar los mecanismos implicados en la neurotoxicidad de la ifosfamida. Se presenta este caso, así como revisión de la bibliografía.

**Palabras clave:** Neurotoxicidad, ifosfamida, quimioterapia, México

## ▷ INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer en la edad pediátrica, de manera general ha incrementado la sobrevida hasta en 70% de los casos.

La ifosfamida es un análogo estructural de la ciclofosfamida, la cual se ha asociado a toxicidad mediada por metabolitos tóxicos, debido a que la actividad de CYP3A5 y CYP2B6 presente en el riñón y el hígado, puede producir toxicidad renal a nivel de los túbulos proximales. La inhibición del complejo C-I (NADH-ubiquinona oxido reductasa) a nivel mitocondrial se ha relacionado con elevaciones significativas de NADH, depleción de NAD y disminución del flujo a través de la piruvato deshidrogenasa, sugiriendo que esta inhibición corresponde a la lesión primaria de la nefrotoxicidad. Los defectos en la actividad del complejo C-I pueden resultar en el inicio de la cascada metabólica que exacerba la disfunción mitocondrial que se desarrolla en el tratamiento con ifosfamida.<sup>1</sup> Sin embargo, ésta se ha limitado con la administración conjunta de mercaptoetilsulfonato (MESNA), el cual reacciona con los metabolitos urotóxicos de la ifosfamida; la acroleína y 4-hidroxiifosfamida, con la consecuente detoxificación. Se han buscado diferentes alternativas para prevenir el daño renal, entre las que está la utilización de N-acetilcisteína, ya que en estudios *in vitro* se ha demostrado la depleción intracelular de glutatión con la utilización de ifosfamida, sin alterar la acción antitumoral de ésta.<sup>2</sup>

Otro de los efectos secundarios asociados al uso de ifosfamida, es la neurotoxicidad. El mecanismo por el que la ifosfamida causa neurotoxicidad es complejo. Se ha sugerido que la cloroetamina, un metabolito de la ifosfamida, está implicado en su patogenia. La cloroetamina se conjuga con la cisteína, formando tialsina que se metaboliza a tialsina ketimina, que inhibe la unión de

electrones a flavoproteínas y, como consecuencia, la respiración mitocondrial. La consecuencia es la acumulación de NADH y la prevención de la inactivación de cloroacetaldehído a un metabolito neurotóxico de la ifosfamida. Este hecho se confirma por que los síntomas relacionados con la encefalopatía por ifosfamida son similares a los típicos de intoxicación por alcohol, por el acetaldehído un metabolito neurotóxico del etanol.<sup>3</sup>

El cuadro clínico que se presenta después de la administración de ifosfamida, varía desde datos clínicos como somnolencia, letargia, irritabilidad, excitación, desorientación, confusión, debilidad, asterixis, alucinaciones y crisis convulsivas, hasta signos clínicos graves, como la degeneración del cerebelo, atrofia cerebral, dolor secundario a neuropatía periférica, y degeneración subaguda del sistema nervioso central. Incluso existen reportes de trastornos del movimiento como hemibalismo, corea o atetosis en pacientes pediátricos.<sup>4</sup> La aparición de estos síntomas se ha observado desde el inicio del tratamiento, de dos a 48 horas después del inicio de la infusión de ifosfamida, hasta uno a tres días después.<sup>5</sup> Sin embargo, se han descrito secuelas psicológicas a largo plazo, hasta 10 semanas después de la administración de la ifosfamida. Las anomalías en el electroencefalograma reportan una encefalopatía difusa.<sup>6</sup>

El objetivo del presente estudio es presentar un caso de un paciente pediátrico que desarrolló neurotoxicidad y muerte por ifosfamida, lo cual, es poco frecuente en la población latina, en contraste a lo que se reporta en la población europeos, así como hacer el análisis de las diferentes causas.

## ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 13 años cinco meses, que inició su padecimiento oncológico a los 12 años, cuando le fue

diagnosticado un tumor neuroectodérmico primitivo en el piso pélvico. Se inició quimioterapia con base en ifosfamida, cisplatino y VP16 más vincristina, con reducción de 90% del volumen tumoral. Posterior al sexto curso de quimioterapia, presentó datos de nefrotoxicidad, motivo por el que se inició terapia de remplazo, con sustitución oral de electrolitos y bicarbonato, aparentemente con adecuado control. Recibió el séptimo esquema de quimioterapia y posterior al término de este ciclo, la dosis acumulada de ifosfamida fue de 36 g/m<sup>2</sup> SC. Las pruebas de función renal fueron normales, con niveles séricos de creatinina de 1.2 mg/dL. Se identificó hipoalbuminemia de 2.3 g/dL que disminuyó hasta 1g/dL durante su estancia hospitalaria.

Un día después del término de este ciclo, de forma súbita presentó afasia y sialorrea, sin respuesta a estímulos externos, así como hipotonía y alteraciones en su estado de alerta, con disminución de tres puntos en la escala de Glasgow. Evolucionó con anisocoria, flexión de miembro pélvico derecho; mantuvo automatismo ventilatorio, sin datos de meningismo ni afeción de los pares craneales. Sus signos vitales se mantuvieron en límites normales para su edad y sexo, sin presentar desequilibrios hidroelectrolíticos. Se realizó electroencefalograma que mostró actividad de base anormal, alteraciones de la frecuencia, amplitud y disfunción córtico y subcortical, así como una serie de afeción encefálica difusa de naturaleza estructural, ondas lentas delta-theta, de bajo voltaje. La resonancia magnética mostró atrofia córtico-subcortical generalizada, sin alteraciones en la sustancia blanca.

Un día después, presentó mioclonías en ambas extremidades inferiores. Se inició tratamiento con fenitoína. Posteriormente se agregaron pausas respiratorias y midriasis bilateral, por lo que se inició asistencia mecánica ventilatoria y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Se realizó punción lumbar que descartó neuroinfección. Su evolución clínica fue hacia el deterioro, sin respuesta a apoyo con aminos. El paciente falleció a las 72 horas posteriores al inicio del deterioro neurológico inicial.

## ▷ DISCUSIÓN

La neurotoxicidad es un efecto asociado a la administración de ifosfamida, hecho que se ha señalado hasta en 30 a 40% de los pacientes que reciben dosis alta de ésta. Estudios en población pediátrica francesa, describen casos de pacientes pediátricos que presentaron encefalopatía asociada a la administración de ifosfamida.<sup>7</sup> En el estudio de Kerdudo y colaboradores, mencionan una forma atípica de presentación, con manifestaciones psiquiátricas en niños y adolescentes.<sup>8</sup> En bibliografía asiática, también

existe referencia sobre este efecto adverso. Sin embargo, en la literatura biomédica hispana, únicamente se ubican informes de casos en pacientes españoles, en los que la neurotoxicidad se relaciona con factores predisponentes para ésta patología.<sup>9</sup>

En el estudio de Zieli ska y colaboradores, se realizó un estudio en 76 niños polacos que fueron tratados con ifosfamida, para estudiar el rol que juegan las enzimas glutatión transferasa (GSTM1, GSTT1 y GSTP1) en el metabolismo de la ifosfamida. Se trata de enzimas responsables de la activación o detoxificación de compuestos electrofílicos, tales como los metabolitos tóxicos de la ifosfamida. Los subtipos *mu*, *pi* y *tetha* son codificados por polimorfismos de los genes GSTM1, GSTP1 y GSTT1. La supresión del que codifica para la clase *mu* del GST y GSTT1 se ha identificado hasta en 50% de la población caucásica. La supresión del gen GSTT1 ocurre en aproximadamente 20% de los europeos y en 60% de los asiáticos. En este estudio se observó que además de la dosis total de ifosfamida y la coadministración de otros fármacos, los polimorfismos en el gen GSTP1 puede ser uno de los determinantes de la neurotoxicidad.<sup>10</sup> No tenemos informes en la literatura hispanoamericana acerca de estos datos.

Dentro de los factores predisponentes para el desarrollo de neurotoxicidad, están: hipoalbuminemia menor de 3.3 g/dL, hiponatremia, la edad del paciente, dosis acumulativa de ifosfamida, los niveles séricos de creatinina, administración de otros fármacos, carcinomatosis pélvica, antecedente de radioterapia al sistema nervioso central, así como el estado clínico previo del paciente.<sup>11</sup>

Nuestro paciente cursó con hipoalbuminemia muy por debajo de los valores mencionados en la bibliografía como factor de riesgo para desarrollar neurotoxicidad. Llegó hasta valores de 1mg/dL. Se menciona que la hipoalbuminemia es el factor con mayor peso; que los valores séricos de creatinina y la dosis acumulativa de ifosfamida, con OR de 4.3 según algunos estudios.<sup>12</sup> Se cree que la ifosfamida, en presencia de hipoalbuminemia, puede llegar a ser tóxica por sus efectos sobre la función hepática y de forma secundaria en el metabolismo de ésta, su metabolito neurotóxico es una proteína obligada, por lo que la disminución en los niveles de albumina permite su paso en el sistema nervioso central. Es cierto que, la función renal previa, el antecedente de deterioro en la función renal o incluso nefrectomía, se han visto implicados en el desarrollo de neurotoxicidad, sin que existan datos claros en este respecto. En este caso, el grado de encefalopatía alcanzó el grado cuatro y, tal y como se informa en la bibliografía, no se evidenciaron cambios en los estudios de imagen que se le practicaron.

En cuanto a la dosis acumulativa de ifosfamida, se señala que se han presentado datos de neurotoxicidad cuando esta excede los 60 g/m<sup>2</sup> SC. En nuestro paciente, sólo había acumulado 36 g/m<sup>2</sup>, aunque es sabido que la neurotoxicidad puede presentarse desde el primer curso. Sin embargo, no contamos con estudios en pacientes pediátricos latinoamericanos en los que reporten las cifras acumulativas de ifosfamida para causar neurotoxicidad, ni del porcentaje con el que esta complicación se presenta.

Para tratar y prevenir la neurotoxicidad inducida por ifosfamida, dos compuestos han sido comúnmente utilizados: el azul de metileno y la tiamina.<sup>13</sup>

Este informe cobra aun más valor, ya que existen muy pocos casos descritos en pacientes pediátricos en América Latina. Esto en parte, puede deberse a las diferencias genéticas señaladas en el metabolismo de la ifosfamida, de las cuales desconocemos la frecuencia exacta con la que se presenta. En nuestro país, y en América Latina, existe un subregistro de los casos de cáncer y de las complicaciones que surgen en el tratamiento de éste, por lo que es difícil asegurar que se debe por completo a estas diferencias genéticas. Sin embargo, no es un fenómeno que se presente con frecuencia en ésta población, incluso en este reporte de caso se observa que en los ciclos previos no se presentaron datos de neurotoxicidad y que ésta no fue secundaria a otros factores de riesgo. Nuestro hospital, es un centro de referencia en el país, siendo la ifosfamida uno de los fármacos más utilizados en los esquemas de quimioterapia que se aplican. La neurotoxicidad es una

complicación que no se ha presentado en el porcentaje de pacientes reportados en la literatura internacional, lo que nos hace suponer que esta población debe tener características diferentes a la población europea y los mecanismos descritos anteriormente pudieran estar en relación a estas diferencias.

## REFERENCIAS

1. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention. *Cancer Res* 2006;66:7824-31.
2. Chen N, Aleksa K, Woodland C, et al. Prevention of ifosfamide nephrotoxicity by N-acetylcysteine: clinical pharmacokinetic considerations. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:246-50.
3. Di Cataldo A, Astuto M, Rizzo G, et al. Neurotoxicity during ifosfamide treatment in children. *Med Sci Monit* 2009;15:CS22-5.
4. Ames B, Lewis LD, Chaffee S, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy and movement disorder. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:624-6.
5. Bruggers CS, Friedman HS, Tien R, DeLong R. Cerebral atrophy in an infant following treatment with ifosfamide. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:380-3.
6. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide encephalopathy. *Clin Oncol* 2007;19:108-14.
7. Dufour C, Grill J, Sabouraud P, et al. Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations. *Arch Pediatr* 2006;13:140-5.
8. Kerdudo C, Orbach D, Sarradet JL, Doz F. Ifosfamide neurotoxicity: an atypical presentation with psychiatric manifestations. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:100-2.
9. Ramos Linares S, Breña Atienza J, Cháfer Rudilla M, et al. Severe ifosfamide-induced neurotoxicity: a case report. *Pharm World Sci* 2010;32:109-11.
10. Zieli ska E, Zubowska M, Misiura K. Role of GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphism in ifosfamide metabolism affecting neurotoxicity and nephrotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:582-9.
11. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005;28:277-80.
12. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005;28:277-80.
13. Giovanis P, Garna A, Marcante M, et al. Ifosfamide encephalopathy and use of methylene blue. A case report of different sequential neurotoxicity. *Tumori* 2009;95:545-6.