

# Encefalopatía inducida por ifosfamida (EII): Reporte de un caso.

Ifosfamide-induced encephalopathy: A case report

Arbeletche L<sup>ORCID</sup>, Fazio P<sup>ORCID</sup>, Lucas Condori MK<sup>ORCID</sup>,  
Valerga Couste J<sup>ORCID</sup>, Riva ME<sup>ORCID</sup>.

*Servicio de Hematología, Hospital Interzonal General de Agudos General San  
Martín de La Plata, Buenos Aires, Argentina.*

juliavalergacouste@gmail.com

Fecha recepción: 25/11/2024  
Fecha aprobación: 23/4/2025



**ATENEO  
DE LA RESIDENCIA**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 1: 56-59  
Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** encefalopatía,  
ifosfamida,  
azul de metileno,  
tiamina.

**Keywords:** encephalopathy,  
ifosfamide,  
methylene blue,  
thiamine.

## Resumen

La toxicidad neurológica por ifosfamida es un efecto adverso potencialmente fatal, con una incidencia de 10 a 30%. Se encuentra documentado en la literatura que la mayoría de los efectos secundarios neurotóxicos se producen dentro de los primeros 5 días de la infusión e incluyen fatiga, somnolencia, alucinaciones, convulsiones, coma y muerte. El tratamiento con azul de metileno y tiamina puede reducir la duración y severidad de los síntomas. **Reporte de caso:** Paciente masculino de 43 años con diagnóstico de Linfoma Hodgkin recaído/refractario a múltiples líneas de tratamiento, recibe como último esquema ICE (ifosfamida 2500 mg/m<sup>2</sup> dos veces/día). Presenta a las 72 horas de la infusión síntomas de encefalopatía de rápida progresión. Luego de descartar causas infecciosas y metabólicas, por alta sospecha de toxicidad por ifosfamida se instaura tratamiento con azul de metileno y tiamina con buena respuesta al mismo. **Discusión:** Por ser un efecto adverso con alta morbimortalidad, es fundamental tener un alto nivel de sospecha para lograr un diagnóstico rápido y oportuno e instaurar el tratamiento adecuado a la brevedad.

## Abstract

Ifosfamide-related encephalopathy (EII) is a potentially fatal adverse effect, with an incidence between 10 and 30%. According to the literature, the neurotoxic effects occur within the first 5 days of infusion and include fatigue, somnolence, hallucinations, seizures, coma and death. Treatment with methylene blue and thiamine can shorten the duration and severity of symptoms. **Case Report:** A 43-year-old man with relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma receives treatment with ICE protocol (ifosfamide 2500 mg/m<sup>2</sup> twice a day) and develops rapidly progressive encephalopathy 72 hours after the infusion. After ruling out infectious and metabolic causes, with a high index of suspicion of ifosfamide-related encephalopathy (EII), he starts treatment with methylene blue and thiamine with a favourable outcome. **Discussion:** EII is a serious and potentially fatal adverse event diagnosed by excluding other causes of encephalopathy. As such, a high index of suspicion is essential in order to establish an early diagnosis and treatment.

## Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) presenta una alta tasa de curación con quimioterapia; sin embargo, entre el 10 % y el 30 % de los pacientes pueden experimentar recaídas o ser refractarios a la primera línea (R/R). En la enfermedad refractaria primaria, especialmente en pacientes con recaída dentro de los 12 meses de finalizado el tratamiento el pronóstico es particularmente adverso.

En pacientes jóvenes con LH R/R el tratamiento estándar actual es la quimioterapia de rescate seguida trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). Dentro de las opciones de quimioterapia convencional contamos con diversos regímenes basados en platino que incluyen ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE), dexametasona, citarabina y cisplatino (DHAP), y etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino (ESHAP) con tasas de respuesta global de 67 a 88%<sup>(1,2)</sup>. Otra opción en segunda línea son los inhibidores del checkpoint, con tasas de RG cercanas al 70% y de RC de aproximadamente el 20-30%, con SLP sostenidas.

La ifosfamida es un agente alquilante bifuncional, una oxazafosforina con una fórmula estructural similar a la ciclofosfamida, que necesita ser activada in vivo y posee una vida media de 4 a 8 hs, con amplia variación interindividual<sup>(3)</sup>.

Se utiliza en diferentes esquemas terapéuticos tanto para tumores sólidos como neoplasias hematológicas. Presenta múltiples efectos adversos como hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, trastornos gastrointestinales, trastornos neurológicos y, como toxicidad limitante, la mielosupresión y urotoxicidad en forma de cistitis hemorrágica<sup>(4)</sup>.

En comparación con la ciclofosfamida presenta menor mielosupresión pero tasas más altas de cistitis hemorrágica, por lo que la hidratación abundante y los rescates con mesna son esenciales durante su administración<sup>(3)</sup>.

La toxicidad neurológica conocida como Encefalopatía Inducida por Ifosfamida (EII), tiene una incidencia estimada de 10 a 30% en los pacientes que reciben tratamiento con altas dosis. El diagnóstico oportuno es fundamental para instaurar un tratamiento apropiado y evitar su progresión a coma y muerte<sup>(5,6,7)</sup>.

A continuación, se presenta el caso de un paciente de 43 años con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que desarrolló neurotoxicidad luego de recibir un primer ciclo con esquema ICE y su manejo.

## Caso clínico

Paciente masculino de 43 años con diagnóstico en 2012 de Linfoma de Hodgkin clásico, tipo esclerosis nodular, estadio IIIB y con un score pronóstico de Hasenclever (IPS) de 3, R/R a múltiples líneas de tratamiento: ABVD por 6 ciclos con el que logró respuesta parcial, ESHAP por tres ciclos con enfermedad estable, GVD por tres ciclos con el que obtuvo respuesta parcial y en agosto de 2013 TAMO + RT manteniendo respuesta parcial. A los 5 años presentó recaída de la enfermedad por lo que recibió Brentuximab Vedotin por ocho ciclos con progresión de enfermedad, Bendamustina por tres ciclos sin respuesta a la misma y finalmente Nivolumab por tres ciclos logrando respuesta parcial. En julio del 2024 presentó recaída de la enfermedad con síntomas B, derrame pleural y anemia, se indicó entonces esquema ICE [etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> (día 1-3) EV, carboplatino AUC 5 máximo 750 mg (día 2) EV e ifosfamida 2500 mg/m<sup>2</sup> dos veces/día (día 2) EV con rescates con mesna según protocolo].

A las 72 hs del inicio de la quimioterapia el paciente presentó excitación psicomotriz, alucinaciones visuales y relajación de esfínteres. Luego el cuadro progresó con somnolencia, desorientación temporoespacial y finalmente mala mecánica ventilatoria, deterioro del sensorio con un puntaje en la escala de Glasgow de 10/15 (ocular 2- verbal 2- motriz 6), requerimiento de intubación orotraqueal y uso de vasopresores. Se interpretó dicho cuadro como una encefalopatía grado 3, que luego evolucionó a grado 4. Se indicaron estudios complementarios de laboratorio y como dato patológico se encontró hipoalbuminemia (27 g/l) con el resto de las determinaciones dentro del rango de la normalidad. El cuadro de excitación psicomotriz impidió la realización de TC de encéfalo y el estudio de líquido cefalorraquídeo excluyó causas neuro-infecciosas.

Descartadas otras causas y con diagnóstico presuntivo de neurotoxicidad por ifosfamida, se inició tratamiento con infusión endovenosa de azul de metileno 50 mg cada 8 hs diluido en 100 ml de dextrosa al 5% (iniciado a las 4 horas del comienzo de las manifestaciones clínicas), tiamina 100 mg EV cada 4 hs e hidratación abundante con cristaloides.

El paciente evolucionó favorablemente. A las 40 horas de instaurado el tratamiento se encontraba vigil, orientado en las 3 esferas y con respuesta a estímulos verbales. Presentó normalización de los parámetros

hemodinámicos, lo que permitió suspender los vasopresores y proceder a la extubación. A las 48 horas de iniciado el cuadro se suspendió el tratamiento.

### Discusión

La ifosfamida es un agente alquilante derivado de las mostazas nitrogenadas con actividad anti tumoral. Es una prodroga que, a diferencia de la ciclofosfamida, requiere de su biotransformación para obtener actividad citotóxica. Como efecto adverso se ha descrito la toxicidad neurológica que se conoce como encefalopatía inducida por ifosfamida (EII).

Su fisiopatología no se comprende en totalidad. Se ha sugerido a la cloroetilamina y cloroacetaldehído metabolitos de la ifosfamida como responsables de la toxicidad neurológica. Por un lado, se produce la formación de 4-hidroxi-ifosfamida (metabolito activo) y por otro existe una segunda vía con liberación de cloroacetaldehído (metabolito tóxico) cuya acumulación es capaz de generar la depleción del glutatión intracelular cerebral. Otro de sus metabolitos, la cloroetilamina, contribuye a su acumulación al inhibir la respiración mitocondrial dependiente de flavoproteínas<sup>(3,4)</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de la encefalopatía por ifosfamida se incluyen: bajo performance status (ECOG 2 a 4), altas dosis de ifosfamida (3 a 5 gramos/metro) en esquemas combinados o hasta 12 gramos/metro como monoterapia, infusiones cortas de menos de 6 horas, tratamientos previos con ifosfamida, tratamiento previo o concomitante con cisplatino, falla renal y/o hepática, hipoalbuminemia (menor a 35 gramos/litro), hipocalcemia, y enfermedad pélvica voluminosa (bulky)<sup>(4-8)</sup>. El paciente contaba con tres de estos factores de riesgo: hipoalbuminemia, altas dosis de ifosfamida e infusión concomitante con cisplatino.

La EII abarca un amplio espectro de síntomas, desde letargia, confusión, agitación hasta alucinaciones, convulsiones, coma e incluso la muerte en casos más severos. El diagnóstico es clínico y de exclusión, puede aparecer desde doce horas de iniciada la infusión hasta seis días más tarde. No se han identificado cambios electroencefalográficos o radiográficos específicos de esta afección. La clasificación del Instituto Nacional del Cáncer la divide en cuatro grados:

Grado 1: aturdimiento o ligera depresión del sistema

nervioso central. Grado 2: somnolencia o agitación. Grado 3: depresión intensa, alucinaciones leves o estupor. Grado 4: alucinaciones o coma<sup>(7,8)</sup>.

El paciente presentó excitación psicomotriz, alucinaciones visuales y relajación de esfínteres, lo que se interpretó como una encefalopatía grado 3 que luego progresó a grado 4 con deterioro del sensorio, requerimiento de intubación orotraqueal, uso de vasopresores y finalmente, coma. Luego de realizar múltiples estudios complementarios que permitieron descartar causas infecciosas y metabólicas de la encefalopatía, se inició tratamiento con abundante hidratación, azul de metileno 50 mg cada 8 hs diluido en 100 ml de dextrosa al 5% (iniciado 4 horas posterior del inicio del cuadro clínico) y tiamina 100 mg Ev cada 4 hs.

El tratamiento empírico de la EII involucra la suspensión de la infusión y corrección de factores precipitantes que estén presentes. En casos leves puede ser suficiente la terapia de soporte para la reversión de los síntomas, sin embargo, pacientes más graves pueden requerir de intervención farmacológica, la misma se basa en la administración endovenosa de azul de metileno y tiamina<sup>(4-7)</sup>.

El azul de metileno actúa como aceptor alternativo de electrones reemplazando a las flavoproteínas en la cadena respiratoria mitocondrial. Otro mecanismo de acción posible es la inhibición de las monoaminooxidasas plasmáticas y extrahepáticas reduciendo la acumulación de cloroacetaldehído.

La EII es similar a la encefalopatía de Wernicke, causada por el déficit severo de tiamina, razón por la cual se ha utilizado la vitamina B1 en pacientes con este cuadro observándose una importante mejoría sintomática e incluyéndose dentro del tratamiento de elección.

Otros tratamientos de soporte incluyen: la hemodiálisis y la albúmina endovenosa que proporciona sitios de unión para el cloroacetaldehído y previene su paso a través de la barrera hematoencefálica<sup>(7)</sup>.

Siempre que un paciente presente esta complicación durante el tratamiento con ifosfamida, se recomienda utilizar profilaxis ante nuevas dosis; sin embargo, su efectividad no está

completamente probada<sup>(5)</sup>. Asimismo, se desaconseja la continuidad del tratamiento con este agente quimioterápico en pacientes que hayan presentado efectos adversos severos.

## Conclusión

La EII grado IV es una complicación poco frecuente, de presentación clínica heterogénea y potencialmente fatal. Es fundamental un alto nivel de sospecha que permita un diagnóstico temprano y la administración oportuna del tratamiento adecuado.

En este caso, teniendo en cuenta los síntomas neurológicos, la presencia de factores de riesgo, los exámenes complementarios dentro de parámetros normales y la buena respuesta al tratamiento con azul de

metileno y tiamina se interpretó como alta probabilidad diagnóstica de EII.

Cabe destacar el inicio temprano de la terapéutica recomendada (a las 4 horas del comienzo de los síntomas) logrando una respuesta ad integrum en menos de 48 horas.

De forma interdisciplinaria se decidió interrumpir el esquema ICE y continuar el tratamiento de la patología de base ingresando al paciente en un ensayo clínico.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Randall MP, Spinner MA. Optimizing treatment for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma in the era of immunotherapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(18). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15184509>
2. Agriello E, Alfonso Graciela, Ardaiz MC, Arriola J, Bergna MC, Cacchione R y col. Linfomas. En Dupont J, Vera M. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2023. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2023.p 563-571.
3. Wagner T. Ifosfamide clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1994;26(6):439-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8070218/>
4. Gusdon AM, Malani R, Chen X. Clinical and EEG characteristics of ifosfamide-related encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2019;36(2):150-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000539>
5. Lee Brink A, Bowe C, Dains JE. Risk factors for ifosfamide-related encephalopathy in adult cancer patients: An integrative review. *J Adv Pract Oncol* [Internet]. 2020;11(4):368-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jadpro.2020.11.4.4>
6. Menon A, Enunwa CA, Read WL, James KP. Rare delayed ifosfamide encephalopathy: A case report of chemotherapeutic neurotoxicity. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2024;17(1):202-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000535952>
7. Kataria PS, Kendre PP, Patel AA. Ifosfamide-induced encephalopathy precipitated by aprepitant: A rarely manifested side effect of drug interaction. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2017;8(1):38-40. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/jpp.JPP\\_182\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/jpp.JPP_182_16)
8. Ali Mohamed D, Semedo A, Adeyemi B, Hessissen L, El Kababri M, Allali N, et al. Reversible encephalopathy induced by ifosfamide with brain imaging. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2021;8:2333794X2110304. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2333794x211030415>



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.