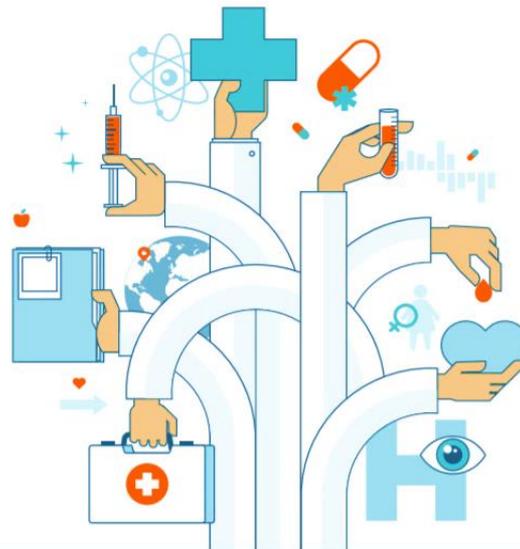


Encefalopatía secundaria a ifosfamida, tratamiento con azul de metileno.

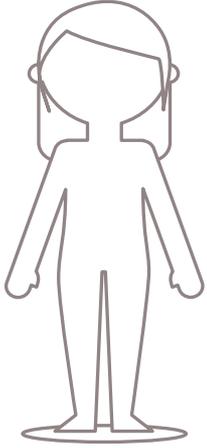
Sheila Clavijos Bautista
Taida Rodríguez Martínez

Revisión: María Ventura López
Jose Carlos Titos Arcos

“Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.”



Antecedentes



Mujer de 59 años en tratamiento de tercera línea con ifosfamida por recaída pulmonar de carcinosarcoma uterino tras intervalo libre de enfermedad (ILE) de 2 años, tercera metaplasia metacrónica de la paciente.

Adenocarcinoma de rectosigma
g1pT2pNx(N0/5)
M0



Qx laparoscópica +
QT adyuvante con
esquema CAPOX
[Capecitabina 1000
mg/m²(días:1-14)-
Oxaliplatino 130
mg/m²(día 1) cada 21
días(x24 semanas)

Carcinoma
epidermoide de
lengua pT1(2
cm)pN1(1/8)M0



Glosectomía parcial
+ QT adyuvante con
Cisplatino 100
mg/m² cada 21 días
concomitante con RT

Carcinosarcoma
uterino
pT3pNxM0

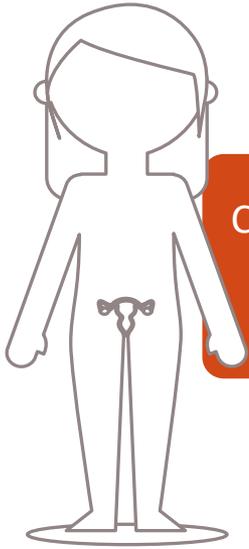
1º.- Histerectomía + QT
adyuvante con Carboplatino
AUC5+Paclitaxel 175 mg/m²(x 6
ciclos)

ILP 20 meses

Carcinosarcoma
uterino
pT3pNxM1



Antecedentes



Carcinosarcoma
uterino
pT3pNxM1

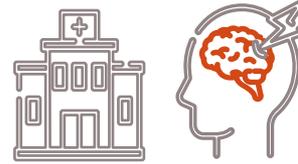
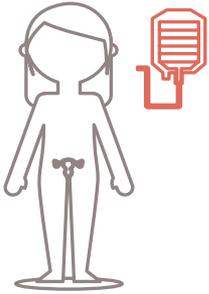


Primera línea de tratamiento con Carboplatino AUC5+Paclitaxel 175 mg/m² con respuesta parcial.

Tras 6 ciclos progresión pleural y pulmonar, iniciando tratamiento de 2^a línea con Doxorrubicina liposomal 30 mg/m² día 1 cada 3 semanas, tras 2 ciclos recaída pulmonar.

Actualmente se encuentra en tratamiento de 3^a línea con **Ifosfamida en monoterapia 1200 mg/m² (1800mg) día 1-3 cada 21 días**. Dosis reducida de ifosfamida por RT pélvica. Dosis total acumulada de 32.400 mg.

Evolución clínica



72 horas

Ingreso para estudio.

Clínica:

- Astenia intensa de 24 horas de evolución.
- Deterioro progresivo del estado general.
- **Glasgow 8/15.** Comatosa, apertura ocular y retirada ante el dolor con estimulación moderada
- No otra sintomatología a la anamnesis por aparatos.

Evolución clínica



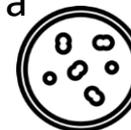
URGENCIAS

	Urgencias
Creatinina (0,5-0,9 mg/dl)	1,63
Sodio (136 – 145 meq/l)	154
Potasio (3.5-5.1 mg/dl)	3,6
Hemoglobina (13,3-18 g/dl)	9,5
Bilirrubina (0.3-1.2 mg/dl)	-
GPT (10.2-40.2 UI/L)	-
GOT (7.8-30 UI/L)	-
PCR (0.00 - 1.00 mg/dL)	2,8

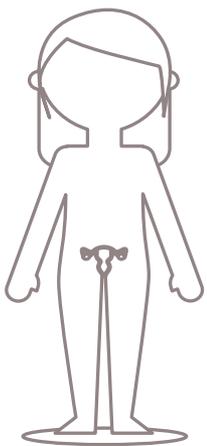
Analítica: **acidosis metabólica**: pH 7.14, pCO₂ 30 mmHg, pO₂ 50 mmHg, HCO₃ 10 mmol/L, lactato 0.8 mmol/L.

TAC craneal (urgencias): **edema vasogénico** sin poder descartar lesión metastásica dado que se trata de TAC sin contraste por agitación inicial de la paciente.

Urocultivo (urgencias): *E.coli* resistente a cefuroxima y sensible a ceftriaxona y fosfomicina



Ingreso para estudio ante sospecha de encefalopatía secundaria a quimioterapia.



Diagnóstico principal:

- Encefalopatía de causa multifactorial (toxicidad por ifosfamida y edema vasogénico cerebral).

Diagnóstico secundario:

- Carcinosarcoma uterino estadio IV (pulmonar y pleural) en tratamiento de 3ª línea con ifosfamida.
- Anemia grado 3 secundaria a quimioterapia.
- Acidosis metabólica secundaria a infección urinaria por *E. coli*.



Evolución clínica



Día 1

Se establece tratamiento con azul de metileno 100 mg cada 24 horas.
Tras intervención farmacéutica con recomendación de dosis recogida en UpToDate (*off label*) se establece tratamiento con azul de metileno 50 mg cada 8 horas.

- Empeoramiento de la función renal (**Cr 2.14 mg/dl**, urea 84 mg/dl, Na 157 mEq/L).
- **Acidosis metabólica** (pH 7.14, pCO₂ 30 mmHg, pO₂ 50 mmHg, HCO₃ 10 mmol/L, lactato 0.8 mmol/L).

Mejoría desde el punto de vista neurológico hasta un **Glasgow 12** pero con mucha tendencia a la somnolencia.

- Pantoprazol 40 mg iv c/24h
- Ceftriaxona 1g iv c/24h (*ITU*)
- Salino fisiológico 0,9% 2.000 ml**
- Dexametasona 4mg iv c/8h
- Si precisa furosemida 20 mg amp/vial.
- Bicarbonato Na 8,4% 250ml c/ 24h (AM)**
- Azul de metileno 50 mg cada 8 horas**

Evolución clínica



Día 2

- Descenso de K⁺ sérico (3,1 mg/dl).
- Descenso marcado de las cifras de hemoglobina (8,3 g/dl).

Mejoría desde el punto de vista neurológico hasta un **Glasgow 13**.

- Pantoprazol 40 mg iv c/24h
 - Ceftriaxona 1g iv c/24h (ITU)
 - **Salino fisiológico 0,9% 2.000 ml**
 - Dexametasona 4mg iv c/8h
 - Si precisa furosemida 20 mg amp/vial.
 - **Bicarbonato Na 8,4% 250ml c/ 24h (AM)**
 - **Azul de metileno 50 mg (1/2) vial cada 8 horas**
-
- Boi-K® 1 comp. c/24h.
 - Transfundir 2 concentrados de hematíes + 1 furosemida 40mg iv tras el concentrado (Anemia G3).

Evolución clínica



Día 3

Días 4 y 5: estabilidad.

Día 6: alta hospitalaria.

Glasgow de 14

Mejoría clínica muy notable, por lo que se suspende el tratamiento con azul de metileno

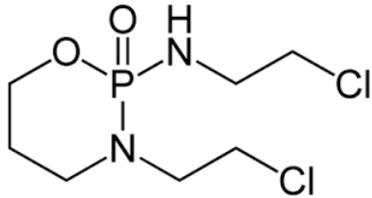
Glasgow 14

Normalización del equilibrio ácido-base (pH 7.354, pCO₂ 38 mmHg, HCO₃ 20.5 mmol/L).
Hb: 9,1 g/dL.



Día 3	Días 4 y 5	Tratamiento al alta
<ul style="list-style-type: none">-Dieta fácil masticación.-Pantoprazol 40 mg iv c/24h-Ceftriaxona 1g iv c/24h (ITU)-Salino fisiológico 0,9% 1.500 ml-Dexametasona 4mg iv c/8h-Si precisa furosemida 20 mg amp/vial.-Bicarbonato Na 8,4% 120ml c/ 24h (AM)-Enoxaparina 4000UI c/24h.-Suspender azul de metileno.	<ul style="list-style-type: none">-Dieta fácil masticación.-Omeprazol 20 mg vo c/24h-Ceftriaxona 1g iv c/24h (ITU)-Salino fisiológico 0,9% 500 ml.-Dexametasona 4 mg vo c/8h-Si precisa furosemida 20 mg amp/vial.	<ul style="list-style-type: none">-Dieta que tolere. Hidratación oral. Suplementos dietéticos ofertados por nutrición.-Omeprazol 20 mg c/24h.-Dexametasona 4 mg un comprimido c/12h 3 días y posteriormente 1 comprimido diario hasta consulta.- Fosfomicina 3 g: durante 2 días y suspender (ITU)- G-CSF 300 mcg subcutáneos 5 días.-Boi-K®: un comprimido c/24h.

Encefalopatía secundaria a ifosfamida, tratamiento con azul de metileno.



La ifosfamida es un agente alquilante y análogo de la ciclofosfamida, y de forma general sus efectos tóxicos son similares. Sin embargo, a diferencia de la ciclofosfamida, en torno al **10-30%** de los pacientes tratados con ifosfamida desarrollan encefalopatía

Factores de riesgo de desarrollar encefalopatía

- Baja concentración de albúmina sérica.
- Alta concentración de creatinina sérica.
- Uso previo de cisplatino.
- Premedicación con aprepitant.
- Presencia de enfermedad pélvica.

32.400 mg



Sintomatología

- Tiene lugar en las primeras dos horas hasta dos días posteriores a la administración del medicamento.
- No EEG o imagen, se trata de una sospecha clínica de la enfermedad.

Encefalopatía secundaria a ifosfamida, tratamiento con azul de metileno.



La mayoría de los pacientes no requieren un tratamiento específico y la encefalopatía mejora de forma espontánea

Algunos estudios han encontrado utilidad como tratamiento y/o prevención de la encefalopatía post ifosfamida en el azul de metileno:

- El azul de metileno está autorizado para el tratamiento de la **metahemoglobinemia** y el alivio de las molestias del tracto genitourinario inferior causadas por hipermotilidad, cistitis, uretritis y trigonitis.
- La **evidencia en su utilidad en la encefalopatía es baja** (series de casos y una revisión retrospectiva).
- Posología recomendada: **50 mg como dosis única o cada 4 a 8 horas** hasta que los síntomas desaparezcan.





Contribución del farmacéutico de hospital al caso

- Validación farmacéutica y preparación en sala blanca de la quimioterapia administrada a la paciente (Ifosfamida en monoterapia a dosis de 1.200 mg/m² (1800mg) día 1-3 cada 21 días).
- Corrección de la pauta prescrita de azul de metileno para indicación *off label*, prescrita dosis única de 100 mg/ día. Pauta recomendada basada en bibliografía disponible: 50 mg en dosis única o 50 mg iv cada 6-8 horas, intervención aceptada.
- Solicitud del consentimiento informado de medicamento fuera de indicación.
- Seguimiento de la paciente y validación diaria del tratamiento prescrito.
- Notificación al sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano de la reacción adversa a ifosfamida.

Bibliografía:

1. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol.* junio de 2005;28(3):277-80.
2. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G. Prediction of ifosfamide/mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* julio de 1986;22(7):815-9.
3. Ide Y, Yanagisawa R, Kubota N, Sakashita K, Tozuka M, Nakamura T, et al. Analysis of the clinical characteristics of pediatric patients who experience ifosfamide-induced encephalopathy. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(12):e27996.
4. Küpfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(4):249-52.
5. Ficha Técnica azul de metileno. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [Internet]. [citado 15 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/methylthioninium-chloride-proveblue-epar-product-information_es.pdf
6. Patel PN. Methylene blue for management of Ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Pharmacother.* febrero de 2006;40(2):299-303.



GRACIAS