



Quimioterápico perteneciente al grupo de las mostazas nitrogenadas, dentro de la familia de los agentes alquilantes.

## **USO CLÍNICO**

La ifosfamida está indicada en pacientes adultos en cáncer de testículo con afectación de células germinales, sarcomas de tejidos blandos y tejidos óseos, cáncer de vejiga, pulmón, cervix y ovario.

### **Uso en Pediatría (E: *off-label*):**

La ifosfamida es un fármaco fundamental en el tratamiento de los sarcomas del niño y adolescente, tanto en los esquemas de enfermedad metastásica como en los esquemas de neoadyuvancia y adyuvancia. En el sarcoma de Ewing asociado a etopósido en regímenes alternantes con vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina en la fase previa a la cirugía y también tras la misma. Así mismo en esquemas de poliquimioterapia que incluyen además de la ifosfamida otros fármacos como la vincristina, actinomicina D o doxorubicina en el manejo de diversos sarcomas de partes blandas, rabdomiosarcomas y no rabdomiosarcomas. Forma parte también de los protocolos de osteosarcoma tanto localizado como metastásico, en esquemas que incluyen, además de este fármaco, metotrexato a dosis altas, cisplatino y adriamicina.

También se utiliza en algunos tumores del sistema nervioso central como tumores intracraneales de células germinales, tumores rabdoideos y ependimomas.

Forma parte de las combinaciones utilizadas en casos de alto riesgo, refractariedad o recaída de la mayoría de las neoplasias infantiles más frecuentes, como linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes, tumor de Willms o neuroblastoma. La combinación de ifosfamida junto a carboplatino y etopósido es ampliamente utilizada como terapia de rescate en tumores pediátricos refractarios.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Las dosis de ifosfamida varían según los protocolos y deben de consultarse en cada uno de ellos. Las pautas más utilizadas son:

- 1200-1800 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3-5 días cada 3-4 semanas.
- 5 g/m<sup>2</sup> dosis única cada 3-4 semanas.
- 3 g/m<sup>2</sup>/día durante 2-3 días cada 3-4 semanas.

La cistitis hemorrágica es la principal toxicidad limitante de dosis. Para evitar la toxicidad sobre la vejiga la ifosfamida debe administrarse con hiperhidratación 3000 ml/m<sup>2</sup>/día, y debe administrarse junto con un uroprotector como mesna.

**Insuficiencia renal:**

La FDA no contempla ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal. Algunas guías clínicas como la propuesta por Aronoff y colaboradores en 2007 propone reducir la dosis a un 75% si ClCr <10 ml/minuto; sin embargo, otros autores como Krens *et al.* (2019) la contraindican con aclaramientos menores de 50 ml/min, probablemente por el mayor riesgo de neurotoxicidad.

**Insuficiencia hepática:**

La FDA no contempla ajustes de dosis en caso de insuficiencia hepática. Algunas guías clínicas como la propuesta por Floyd *et al.* en 2006 proponen reducir la dosis a un 25% si bilirrubina >3 mg/dl, mientras que otros autores (Krens *et al.*, 2019) no proponen ajuste de dosis, pero la contraindican en caso de insuficiencia hepática severa, debido a una posible disminución de eficacia del fármaco, al ser este un profármaco, que necesita activarse previamente en el hígado.

**Preparación:**

Compatible con agua, suero glucosado al 5%, suero fisiológico al 0,9%, Ringer lactato o mezclas de ellos.

**Administración:**

El paciente debe estar euvoléxico y debe hiperhidratarse para mantener buena diuresis hasta 24 h después de la administración.

Para evitar el riesgo de daño al urotelio se debe administrar siempre junto con mesna, una dosis igual al 20% de la dosis de ifosfamida como dosis de carga, seguida de infusión de 24 horas de una dosis igual a la dosis de total de ifosfamida. Otro esquema es administrar una dosis de mesna intravenosa igual al 20% de las dosis de ifosfamida a las 0, 4 y 8 horas de la infusión. Cuando mesna se administra oral, este debe de darse a una dosis del 40% de la dosis de ifosfamida, dos dosis orales se separan 4 horas, pero la primera dosis oral debe de separarse 2 horas de la última dosis de mesna intravenosa. Debido a la farmacocinética distinta del mesna y la ifosfamida, la protección con mesna debe de extenderse durante 12-24 horas tras la ifosfamida. Los niños pueden requerir mayores dosis o más frecuentes de mesna.

Fármaco no irritante ni vesicante, no se requieren medidas especiales en caso de extravasación.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la ifosfamida o a alguno de sus excipientes, pacientes con inmunosupresión profunda.

**PRECAUCIONES**

La ifosfamida debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el uso de quimioterápicos.

Debe tenerse precaución su uso en pacientes con:

- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Antecedente de toxicidad por ifosfamida: neurotoxicidad, inmunosupresión grave o cistitis hemorrágica, siendo las dos últimas toxicidades limitantes de dosis.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

**No hay datos específicos en niños.** Se describen solo las frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, el resto consultar ficha técnica.

Más del 10%:

- Trastornos dermatológicos: alopecia (83-100%).
- Trastornos gastrointestinales: náuseas y vómitos (47-58%).
- Trastornos endocrinológicos y metabólicos: acidosis metabólica (31%).
- Trastornos hematológicos (toxicidad dosis limitante): leucopenia (50-100%, nadir: 8-14 días), anemia (38%), trombopenia (20%).
- Trastornos del sistema nervioso central (SNC): encefalopatía, confusión o coma (12-15%). Se ha utilizado azul de metileno como un captante de electrones para tratar la encefalopatía. Son factores de riesgo para la encefalopatía, las infusiones cortas, función renal y hepática alterada, niveles bajos de albúmina, mal estado general, tratamiento previo con cisplatino, irradiación previa del SNC y sexo femenino.
- Trastornos renales: hematuria (6-92%, hematuria macroscópica 8-12%). La hiperhidratación y el uso de mesna han disminuido su incidencia.

De 1% a 10%:

- Infección (8-10%).
- Trastornos renales: a dosis altas produce un síndrome de Fanconi con graves pérdidas de potasio, magnesio, fósforo y bicarbonato (6%).
- Trastornos hepáticos: elevación bilirrubina, elevación transaminasas, disfunción hepática (2-3%).
- Trastornos locales: flebitis (2-3%).
- Trastornos del SNC: fiebre (1%).
- Trastornos gastrointestinales: anorexia (1%).
- Trastornos hematológicos: neutropenia febril (1%).

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

La ifosfamida es sustrato de las vías metabólicas CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4. Inhibe CYP3A4 e induce CYP2C9.

Evitar el uso concomitante con: bacilo de Calmette-Guérin (BCG), conivaptan, natalizumab, pimecrolimus, pimozide, tacrolimus tópico, vacunas vivas.

### **Aumento del efecto/toxicidad:**

La ifosfamida aumenta la toxicidad de: leflunomida (especialmente el riesgo de mielotoxicidad),

natalizumab (especialmente el riesgo de infección), pimozide, vacunas vivas (aumenta los efectos secundarios de estas y el riesgo de desencadenar infección por los microorganismos de la vacuna, evitar su administración hasta mínimo 3 meses tras el uso de inmunosupresores), antagonistas vitamina K.

Los niveles/efectos de la ifosfamida aumentan con el uso de: conivaptan, inhibidores CYP2A6, inhibidores CYP2C19, inhibidores CYP3A4, dasatinib, denosumab (especialmente el riesgo de infecciones graves), pimecrolimus, roflumilast (especialmente el efecto inmunosupresor), tacrolimus tópico, trastuzumab (especialmente el efecto neutropénico).

### **Disminución del efecto:**

La ifosfamida disminuye los niveles/efectos de: BCG, prueba cutánea de la coccidiodina, Sipuleucel-T, vacunas vivas (disminuye los efectos terapéuticos de estas), antagonistas de la vitamina K.

Los niveles/efectos de la ifosfamida disminuyen con el uso de: inductores CYP2A6, inductores CYP2C19, inductores CYP3A4, deferasirox, equináceas, hierbas, tocilizumab.

Precaución en la administración conjunta con aprepitant, algunos autores han comunicado un mayor riesgo de neurotoxicidad.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Conservación:** polvo liofilizado que debe de conservarse a temperatura ambiente protegida de la luz, en su envase original.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, *et al.* Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. 5.ª edición. Filadelfia (PA): American College of Physicians; 2007, p. 100, 172.
- Diedra L (ed.). Drug information handbook for oncology. A complete guide to combination chemotherapy regimens. 10.ª edición. Ohio: Lexicomp, 2012.
- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 26/04/2013]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Floyd J, Mirza I, Sachs B, *et al.* Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006;33(1):50-67.
- Ifosfamida (IFEX®). Drugs@FDA, FDA approved drug products [consultado el 15/11/2020]. Disponible en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/019763s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019763s017lbl.pdf)
- Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, *et al.* Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):e200-e207.
- Sánchez de Toledo J. Oncopaidomecum 2010. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010.

- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 22/04/2013]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** octubre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**