



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/m²/día durante 3-5 días cada 3-4 semanas.
- 5 g/m² dosis única cada 3-4 semanas.
- 3 g/m²/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/m²/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 euvolémico 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
- 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

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).