



FUCS

Repertorio

de Medicina y Cirugía

Vol. **XX**
(Núm. Supl. X)
N°x . xxxx

ISSN: 0121-7372 • ISSN electrónico: 2462-991X

PREPRINT

Reporte de caso

Síndrome de encefalopatía posterior reversible inducida por ciclofosfamida

Eduardo Reyna-Villasmil MD^a

Cyclophosphamide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome

^a Doctor en Ciencias Médicas, Especialista en metodología de la investigación, Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de encefalopatía reversible posterior es una entidad clínico radiológica caracterizada por alteraciones de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico. Se presenta un caso inducido por ciclofosfamida. **Presentación del caso:** paciente femenina de 35 años con glomerulonefritis membranosa en tratamiento con prednisona y ciclofosfamida, durante el cual presentó alteraciones del estado mental y confusión. El examen neurológico reveló deterioro de habilidades de razonamiento, comprensión auditiva y expresión escrita. La resonancia magnética cerebral mostró áreas de hiperintensidad en la sustancia blanca cortical y subcortical en la región occipitoparietal bilateral, hallazgo compatible con el síndrome de encefalopatía reversible posterior. Se suspendió la ciclofosfamida y se cambió a corticosteroides con mejoría de la sintomatología. **Discusión:** los factores de riesgo para su desarrollo reversible son encefalopatía hipertensiva, fármacos inmunosupresores o citotóxicos, trasplante de órganos, enfermedades renales, autoinmunes y vasculitis. Las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones, cefalea, trastornos visuales, estado mental alterado, hemiparesia o afasia. Aunque es poco frecuente, el diagnóstico rápido y preciso permite el tratamiento temprano, evitando las secuelas irreversibles, tanto permanentes como mortales. **Conclusión:** el síndrome descrito debe considerarse en pacientes tratados con ciclofosfamida por cualquier enfermedad neoplásica o autoinmune. Aunque es una complicación rara, puede ser mortal.

Palabras clave: ciclofosfamida, síndrome de encefalopatía reversible posterior, efecto adverso.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: abril 10 de 2024

Fecha aceptado: febrero 14 de 2025

Autor para correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna

sippenbauch@gmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1321

Citar este artículo así: Reyna-Villasmil E. Síndrome de encefalopatía posterior reversible inducida por ciclofosfamida. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1321>

ABSTRACT

Introduction: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical and radiographic condition characterized by blood-brain barrier alterations and vasogenic edema. A case of cyclophosphamide-induced PRES is described. **Case report:** a 35-year-old female patient with membranous glomerulonephritis, undergoing prednisolone and cyclophosphamide therapy, during which she presented altered mental status and confusion. The neurological exam revealed reasoning skills, auditory comprehension and written expression impairment. Brain magnetic resonance imaging evidenced hyperintense signal areas in the parieto-occipital region's cortical and subcortical white matter bilaterally, a finding compatible with PRES. Cyclophosphamide was discontinued and changed to corticosteroids, improving symptomatology. **Discussion:** risk factors for its reversible development are hypertensive encephalopathy, immunosuppressant or cytotoxic medication, organ transplantation, renal and autoimmune diseases and vasculitis. Clinical manifestations include seizures, headaches, visual disturbances, altered mental status, hemiparesis or aphasia. Although an uncommon entity, prompt and accurate diagnosis allows early treatment, preventing irreversible permanent sequelae and death. **Conclusion:** this syndrome should be considered in patients receiving cyclophosphamide therapy for any neoplastic or autoimmune disease. It can be a rare but fatal complication.

Keywords: cyclophosphamide, reversible posterior encephalopathy syndrome, adverse effect.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es una entidad clínicoradiológica poco frecuente pero grave.¹ Muchos de los signos y síntomas son inespecíficos, confirmándose el diagnóstico en las neuroimágenes que suelen mostrar hiperintensidad bilateral en los lóbulos parietal y occipital, lo que es indicativo de edema vasogénico subcortical.² El síndrome es reversible en la mayoría de los casos que son diagnosticados y tratados en forma apropiada. Los signos, síntomas y hallazgos de neuroimágenes se normalizan a los días o semanas.^{1,2} La ciclosporina es un fármaco alquilante inmunosupresor aislado del *Tolypocladium inflatum*, utilizado como tratamiento de primera línea en algunas neoplasias malignas y enfermedades autoinmunes. Los informes del SEPR inducido por ciclofosfamida son escasos.^{3,4}

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 35 años con antecedentes de hipotiroidismo autoinmune que consultó por presentar astenia, edema de miembros inferiores y hematuria de dos meses de evolución. Al ingreso se observó palidez cutánea e hipoxemia. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron: creatinina 4,3 mg/dL, hemoglobina 7,8 g/dL, albúmina 23,5 g/L con presencia de hematuria y proteinuria. La determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo fue positiva mientras no se encontraron anticuerpos antiDNA, antimembrana basal y antiproteinasa

3. La serología para virus de hepatitis, HIV y dosificación del complemento no mostraron anomalías. En la biopsia renal se observó una glomerulonefritis necrotizante que afectaba 20% de los glomérulos con formación de semilunas. Se hizo el diagnóstico de glomerulonefritis con anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos-mieloperoxidasa asociada con glomerulonefritis membranosa, por lo que se inició tratamiento con prednisona y ciclofosfamida. Luego de cuatro semanas del diagnóstico la paciente fue llevada a urgencias refiriendo alteraciones del estado mental, confusión y dificultad para encontrar palabras, que aparecieron en las 24 horas siguientes a la administración endovenosa de la ciclofosfamida. Los familiares negaban antecedentes de cefalea, convulsiones o ictus.

El examen físico reveló presión arterial de 148/87 mm Hg, frecuencia cardíaca de 85/min, frecuencia respiratoria 20/min y temperatura 37°C. El examen neurológico reveló deficiencias de la memoria retrograda, lingüísticas cognitivas de moderadas a graves, que incluían deterioro de memoria verbal, habilidades de razonamiento, afasia de recepción auditiva (o de Wernicke), funcionamiento ejecutivo y disgrafía. También se observó desviación de la mirada hacia abajo con pupilas reactivas, reflejos plantares bilaterales sin signos menígeos. El fondo de ojo fue normal. Los exámenes de laboratorio mostraron ligera leucocitos (10.500 células/mL) con neutrofilia (79%), anemia microcítica (8,1 g/dL) y aumento de la velocidad de sedimentación globular (35 mm la primera hora). Las demás pruebas bioquímicas, hematológicas, funcionalismo hepático y renal, electrolitos y parámetros de coagulación estaban dentro de límites normales. Tanto el urocultivo como el hemocultivo fueron negativos. El análisis del líquido cefalorraquídeo demostró valores de

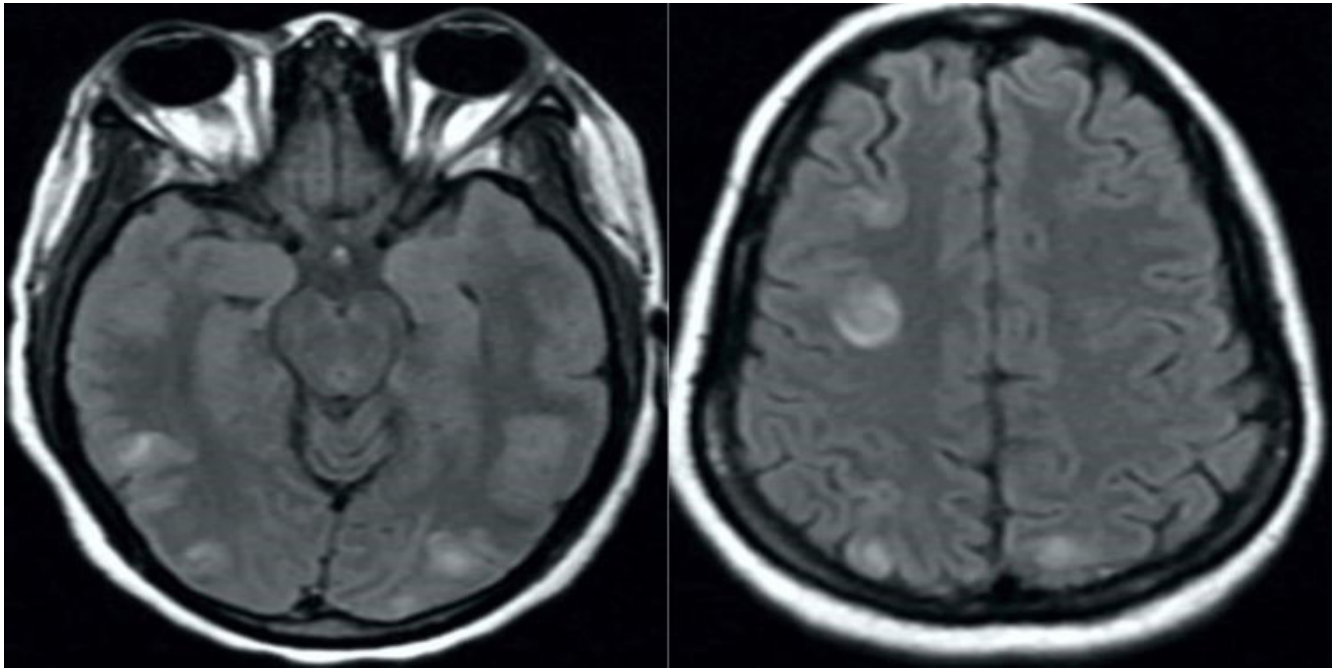


Figura 1. Resonancia magnética que muestra áreas de hiperintensidad en la sustancia blanca cortical y subcortical bilateral en la región occipitoparietal bilateral en la secuencia de recuperación de la inversión atenuada de fluido. Fuente: el autor.

glucosa (59 mg/ 100 mL) y proteínas totales (22 mg/dL), leucocitos (3 por campo) y eritrocitos (0 por campo) normales. La coloración de Gram fue negativa y los cultivos fueron estériles. El electroencefalograma mostró leve desaceleración de la actividad de fondo. La resonancia magnética cerebral sin contraste mostró áreas de hiperintensidad en la sustancia blanca cortical y subcortical de la región occipitoparietal bilateral en la secuencia de recuperación de la inversión atenuada de fluido, hallazgos compatibles con SEPR (**figura 1**). No se encontraron evidencias de infarto agudo, colección de líquido extraaxial ni lesiones indicativas de metástasis cerebral. La angiografía por resonancia magnética mostró calibres normales de los vasos arteriales cerebrales.

En vista de los anteriores hallazgos, se suspendió el uso de ciclofosfamida y se inició tratamiento con corticosteroides. Las imágenes de resonancia magnética 5 días después del ingreso demostraron mejoría. Los resultados del examen neurológico mejoraron a lo largo de una semana de hospitalización desapareciendo los síntomas luego de 10 días del ingreso. No se encontraron alteraciones en la línea media ni evidencia de hemorragia intracraneal, infarto agudo o acumulación de líquido extraaxial.

La paciente fue dada de alta con dexametasona oral la cual fue suspendida luego de una semana. Una nueva evaluación radiológica a los 30 días reveló resolución completa de las alteraciones cerebrales. Tres meses después de la aparición del cuadro clínico se encontraba bien sin recurrencia de los síntomas neurológicos. La paciente continuó siendo tratada para su patología de base con un esquema alternativo que no incluyó ciclofosfamida debido a su potencial asociación con el cuadro clínico.

DISCUSIÓN

El SEPR es una entidad clínica poco comprendida, causado por anomalías en la autorregulación vascular cerebral y disfunción endotelial que produce edema vasogénico subcortical, resultando en hiperperfusión. Las citoquinas inflamatorias y los cambios agudos en la presión arterial aumentan la permeabilidad vascular que sobrepasa el límite superior de la autorregulación cerebral. La sustancia blanca cerebral está compuesta por fibras nerviosas mielinizadas poco compactas que la hacen más susceptible al edema vasogénico.⁴ La deficiencia relativa de inervación vasoconstrictora adrenérgica del sistema vertebrobasilar comparado con los vasos del sistema carotídeo, explica la mayor probabilidad de afección del sistema circulatorio cerebral posterior.⁵

Los factores etiológicos más importantes incluyen hipertensión arterial moderada a severa (70%-80%) y fármacos neurotóxicos (eritropoyetina, inmunoglobulina intravenosa, dexametasona a altas dosis y quimioterapéuticos citotóxicos). También se ha asociado con porfiria aguda, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica trombótica, trasplante de órgano sólido y cáncer.²

Los mecanismos de producción del SEPR inducido por fármacos son poco conocidos. Un modelo propuesto de patogénesis se centra en la alteración de la autorregulación vascular cerebral y/o los efectos negativos sobre la disfunción endotelial, que a menudo puede ser secundaria a una lesión inducida por fármacos citotóxicos, aumentando el flujo sanguíneo cerebral y rompiendo la barrera hematoencefálica, lo que produce extravasación de líquidos dentro del parénquima cerebral.⁶

La ciclofosfamida es uno de los fármacos propuesto en el desarrollo del SEPR, pero la mayoría se ha descrito ante la combinación de varios agentes citotóxicos en pacientes tratados por neoplasias malignas hematológicas.^{7,8} Estos efectos se pueden confundir con otras condiciones patológicas observadas en pacientes con neoplasias malignas, como sobrecarga de líquidos, hipertensión y/o insuficiencia renal, las cuales podrían contribuir a la aparición del síndrome.⁷ No obstante, tanto este como otro caso previo no tenían factores precipitantes diferentes a la ciclofosfamida, por lo que se consideró como potencial asociación al uso del fármaco.³

En la clínica el SEPR se caracteriza por aparición aguda de manifestaciones neurológicas (convulsiones, cefalea, hemiparesia, afasia, disartria, ataxia, mareos y otros signos neurológicos focales), trastornos visuales (hemianopsia, visión borrosa, alucinaciones visuales y/o ceguera cortical) y estado mental alterado (confusión, somnolencia y/o coma). Las convulsiones (74% de los casos) y la cefalea (28%) son los más comunes seguidos de encefalopatía (26%) y trastornos visuales (20%). La alteración del nivel de conciencia, déficits neurológicos focales y papiledema solo están presentes en algunos casos.⁹ A esto se deben agregar los resultados de los estudios de imágenes cerebrales que demuestren la presencia de edema vasogénico bilateral, edemas citotóxicos con patrón característico o imágenes cerebrales normales y ausencia de otras patologías. Todo esto permite identificar aquellos casos que no se ajustan a los hallazgos típicos y abarca toda la gama de características del síndrome.⁵ Los hallazgos clásicos en la resonancia magnética son hiperintensidad de imágenes en la secuencia de recuperación de la inversión atenuada de fluido en forma simétrica y delimitada, secundaria a edema vasogénico. La distribución del edema vasogénico puede variar desde muy escasa hasta holohemisférica. No obstante, ni la distribución ni la severidad del edema están relacionados con la gravedad de los síntomas.¹⁰ Además, las lesiones edematosas “atípicas” en lóbulo frontal, tálamo, ganglios basales y/o cerebelo son frecuentes y la mayoría se acompañan de manifestaciones clínicas clásicas. Las imágenes ponderadas por difusión, incluidos el mapa de coeficiente de difusión aparente calculado, son útiles para distinguir el edema vasogénico (valores de coeficiente de difusión altos) del edema citotóxico (valores de coeficiente de difusión bajos).¹¹

El diagnóstico diferencial puede ser difícil debido a las características clínicas inespecíficas y la diversidad de hallazgos radiológicos. Se deben considerar algunas condiciones vasculares (isquemia cerebral, trombosis del seno venoso cerebral, hemorragia intracerebral y leucoaraiosis subcortical), afecciones degenerativas o autoinmunes (encefalomielitis desmielinizante aguda, esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada aguda y otras encefalitis autoinmunes), enfermedades infecciosas (encefalitis por herpes simple y leucoencefalopatía multifocal progresiva), situaciones relacionadas con el cáncer (gliomatosis cerebral, encefalitis paraneoplásica y desmielinización asociada con

la quimioterapia) y patologías metabólicas (encefalopatía metabólica, síndrome desmielinizante osmótico y leucoencefalopatía tóxica).¹⁰

El SEPR debe tratarse de manera temprana y adecuada. El manejo clínico agudo se basa en la confirmación del diagnóstico, eliminación de la causa subyacente (interrupción del uso de fármacos) y disminución de la hipertensión arterial, si está presente. Se debe administrar en forma intensiva antihipertensivos intravenosos, monitoreo continuo de la presión arterial y tratamiento de las convulsiones cuando ocurren, con benzodicepinas por vía endovenosa.¹² Si el síndrome es secundario al tratamiento inmunosupresor o citotóxico, se debe suspender en forma temporal o en algunos casos disminuir la dosis hasta que los síntomas mejoren.¹³ La mayoría de los casos del SEPR tiene buen pronóstico a corto y largo plazo, si se trata de forma rápida y adecuada. Los síntomas clínicos y los hallazgos de neuroimágenes desaparecen luego de 14 a 21 días.¹⁴ Existen informes de resolución completa del edema y recuperación clínica entre 70 y 90% de los casos. Sin embargo, pueden ocurrir hemorragias o isquemia cerebral, alteraciones neurológicas irreversibles o muerte (8-17%), todo lo cual depende de la causa del síndrome. La recurrencia se describe entre 5 y 10%.¹⁵ El riesgo de que esto ocurra por el uso de fármacos y en especial por ciclofosfamida, es desconocido.^{4,8} Si la patología neoplásica o autoinmune lo permite, se debe utilizar otro agente alternativo.

CONCLUSIONES

El SEPR es una entidad clínicoradiológica caracterizada por alteraciones endoteliales cerebrales agudas con afectación de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico predominante en la región cerebral posterior. El diagnóstico y tratamiento oportunos son importantes para evitar secuelas clínicas irreversibles, que pueden ser tanto permanentes como mortales. Se debe considerar la posibilidad de la aparición del síndrome en pacientes tratados con ciclofosfamida por cualquier enfermedad neoplásica o autoinmune ya que, aunque es una complicación rara, puede ser mortal.

DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

Reconocimiento de autoría: el autor declara que ha realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: protección de personas. El autor declara que los procedimientos seguidos se ajustan a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: el autor declara que ha seguido los protocolos del Hospital Central “Dr. Urquinaona” sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: el autor ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

FINANCIAMIENTO

El autor certifica que no ha recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

REFERENCIAS

1. Parasher A, Jhamb R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. 2020;96(1140):623-628. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137706>
2. Cacho-Díaz B, Lorenzana-Mendoza NA, Salmerón-Moreno K, Reyes-Soto G, Castillo-Rangel C, Corona-Cedillo R, Escobar-Ceballos S, Garza-Salazar JG. Chemotherapy-induced posterior reversible encephalopathy syndrome: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(19):e15691. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015691>
3. Kim Y, Kwak J, Jung S, Lee S, Jang HN, Cho HS, Chang SH, Kim HJ. Oral cyclophosphamide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with ANCA-associated vasculitis: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(21):6130-6137. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i21.6130>
4. Nisar T, Alchaki AR, Feinstein E. A rare case of cyclophosphamide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with anti-GBM vasculitis, and review of current literature. *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:2418597. <https://doi.org/10.1155/2019/2418597>
5. Gao B, Lyu C, Lerner A, McKinney AM. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):14-20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316225>
6. Tetsuka S, Ogawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review with emphasis on neuroimaging characteristics. *J Neurol Sci*. 2019;404:72-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.07.018>
7. Henegar CE, Eudy AM, Kharat V, Hill DD, Bennett D, Haight B. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus*. 2016;25(6):617-26. <https://doi.org/10.1177/0961203315622819>
8. Anderson RC, Patel V, Sheikh-Bahaei N, Liu CSJ, Rajamohan AG, Shiroishi MS, Kim PE, Go JL, Lerner A, Acharya J. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): pathophysiology and neuro-imaging. *Front Neurol*. 2020;11:463. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00463>
9. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(3):19. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00932-1>
10. Okamoto K, Motohashi K, Fujiwara H, Ishihara T, Ninomiya I, Onodera O, Fujii Y. PRES: Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Brain Nerve*. 2017;69(2):129-141. <https://doi.org/10.11477/mf.1416200653>
11. Li K, Yang Y, Guo D, Sun D, Li C. Clinical and MRI features of posterior reversible encephalopathy syndrome with atypical regions: a descriptive study with a large sample size. *Front Neurol*. 2020;11:194. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00194>
12. Liman TG, Siebert E, Endres M. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):25-35. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000640>
13. Graham BR, Pylypchuk GB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in an adult patient undergoing peritoneal dialysis: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2014;15:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-10>
14. Smets GJ, Loyson T, Van Paesschen W, Demaerel P, Nackaerts K. Posterior reversible encephalopathy syndrome possibly induced by pemetrexed maintenance therapy for lung cancer: a case report and literature review. *Acta Clin Belg*. 2018;73(5):382-388. <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1403103>
15. Moon SN, Jeon SJ, Choi SS, Song CJ, Chung GH, Yu IK, Kim DH. Can clinical and MRI findings predict the prognosis of variant and classical type of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)? *Acta Radiol*. 2013;54(10):1182-90. <https://doi.org/10.1177/0284185113491252>