

112401



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**EVALUACION DE LA FARMACOCINETICA DE CICLOFOSFAMIDA EN  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ACTIVO  
REVISION BIBLIOGRAFICA**

TRABAJO QUE PRESENTA LA:

**DRA. MARGARITA ESPINOSA LOPEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN

**ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA**

TUTOR DE TESIS:

**DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES**



MEXICO, D.F. 2005

m346942



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**EVALUACION DE LA FARMACOCINETICA DE CICLOFOSFAMIDA EN  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ACTIVO  
REVISION BIBLIOGRAFICA**

**TRABAJO QUE PRESENTA LA:**

**DRA. MARGARITA ESPINOSA LOPEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN**

**ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES**

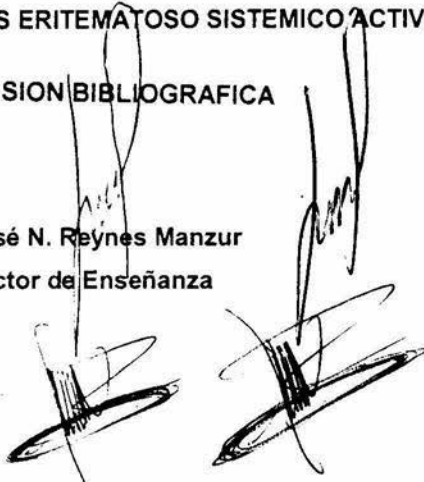
**MEXICO, D.F. 2005**

HOJA DE APROBACIÓN

EVALUACION DE LA FARMACOCINETICA DE CICLOFOSFAMIDA EN  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ACTIVO

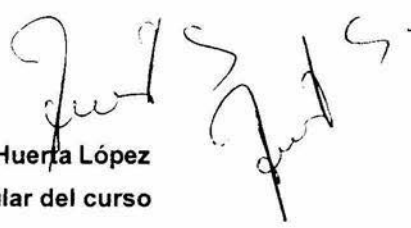
REVISION BIBLIOGRAFICA

Dr. José N. Reynes Manzur  
Director de Enseñanza

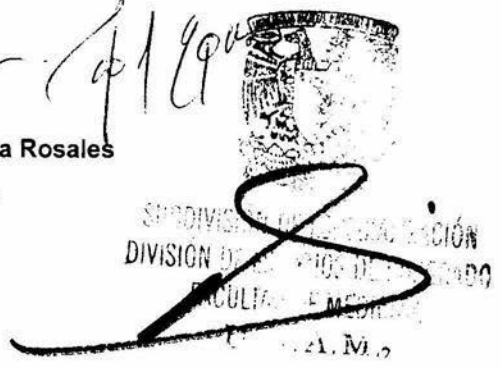
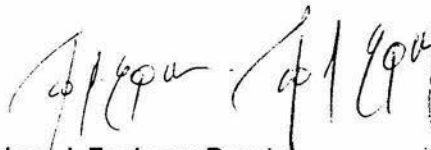


Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

Dr. José G. Huerfía López  
Profesor titular del curso



Dr. Francisco J. Espinosa Rosales  
Tutor de Tesis



SUBDIVISION DE INVESTIGACION  
DIVISION DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. M. Z.

## EVALUACION DE LA FARMACOCINETICA DE CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ACTIVO REVISION BIBLIOGRAFICA

### RESUMEN

Dentro de los medicamentos citotóxicos más utilizados en los padecimientos autoinmunes están las mostazas nitrogenadas como la ciclofosfamida (CFM) principalmente en el lupus eritematoso sistémico (LES) en especial cuando hay nefritis lúpica.

La CFM es un alquilante derivado de la mostaza nitrogenada, es utilizada por vía oral e intravenosa, en la forma oral es bien tolerada ya que no causa irritación gástrica. Se activa por el sistema citocromo P450 del hígado. Se transforma en primer término en 4-hidroxíciclofosfamida. El metabolito activado (4-hidroxíciclofosfamida) es llevado a los sitios objetivo ("blanco") por el aparato circulatorio e intervienen en la división celular; la aldofosfamida puede desdoblarse espontáneamente y genera mostaza de fosforamida y acroleína. Se piensa que la primera es la que tiene las propiedades antitumorales y la segunda ocasiona cistitis hemorrágica. La cistitis puede evitarse o mitigarse con administración parenteral de MESNA, un compuesto sulfhídrico que reacciona fácilmente con la acroleína en la vejiga.

La identificación de ciclofosfamida, sin modificaciones en orina y heces, es mínima después de la administración intravenosa. Se detectan concentraciones máximas en plasma una hora después de ingerido el fármaco, y la vida media plasmática es de 7 horas.

La CFM es más efectiva en las células de división rápida, la inmunosupresión que causa es por la inhibición de la replicación del DNA, es considerada como específica para actuar sobre el ciclo celular, no actúa en una fase específica, puede matar a la célula en cualquier fase del ciclo celular. Afecta principalmente a células B con preservación relativa de linfocitos T. La reducción de linfocitos es dosis dependiente, este efecto es evidente en pacientes con artritis reumatoide juvenil (ARJ), granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico (LES). En LES la cuenta de linfocitos es frecuentemente baja por efecto de anticuerpos anti-linfocitos presentes en muchos pacientes. Cuando se administra por vía oral en ARJ o vasculitis los LT periféricos frecuentemente se bajan hasta en un 50% a los 2 meses y 2% a los 6 meses.

Se piensa que en pacientes con presencia de LES con índice de actividad alto la absorción a nivel intestinal es defectuosa, o bien por presencia de inflamación hepática la farmacocinética y farmacodinámica de la ciclofosfamida se ven afectadas. Por lo anterior nace la idea de realizar la farmacocinética de la ciclofosfamida en pacientes con lupus activo, identificando además la presencia de mal absorción con D-Xylosa.

Los inmunosupresores citotóxicos tienen una gran importancia en el tratamiento de los padecimientos reumatológicos severos así como en las enfermedades autoinmunes, los efectos que se buscan son tanto antiinflamatorios como inmunomoduladores. Es importante considerar el metabolismo de los medicamentos, los efectos biológicos de éstos y sus metabolitos para explicar la eficacia, la toxicidad y sus efectos inmunológicos. Uno de los fármacos citotóxicos más importantes es la ciclofosfamida principalmente en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES) y en especial cuando hay afección renal secundaria.

La ciclofosfamida es un medicamento alquilante derivado de la mostaza nitrogenada. No causa irritación gástrica por lo que permite su uso por vía oral. En pacientes sanos tiene una biodisponibilidad vía oral del  $74 \pm 22\%$  y se excreta por vía urinaria el  $6.5 \pm 4.3\%$ . La depuración en adultos es de  $1.3 \pm 0.5$  ml/min/kg, en niños ésta es mayor. La vida media es de  $7.5 \pm 4.0$  horas, y se reporta que es menor en niños. Es activada por el sistema citocromo P450 del hígado. Se transforma en primer término en 4-hidroxíciclofosfamida, que está en equilibrio con el tautómero acíclico aldofosfamida. Los metabolitos activados: 4-hidroxíciclofosfamida son llevados a los sitios objetivo ("blanco") por el aparato circulatorio e interviene en la división celular; la aldofosfamida puede desdoblarse espontáneamente y genera mostaza de fosforamida y acroleína. Se piensa que la primera es la que tiene las propiedades antitumorales y la segunda ocasiona cistitis hemorrágica. La cistitis puede evitarse o mitigarse con administración parenteral de MESNA, un compuesto sulfhídrico que reacciona fácilmente con la acroleína en la vejiga. <sup>(1) (29)</sup>

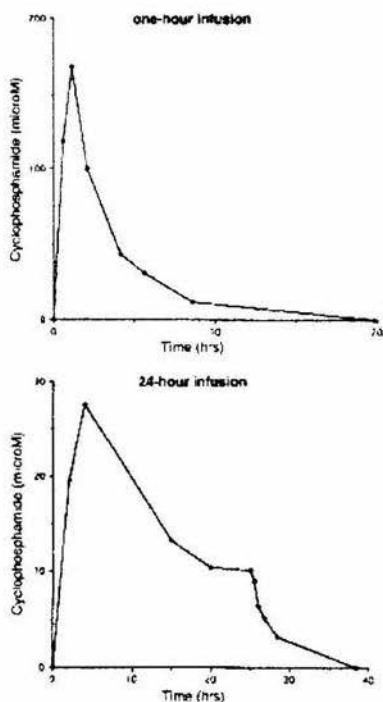
Se ha evaluado la farmacocinética de la ciclofosfamida en niños especialmente en pacientes con cáncer; Yule y Cois investigaron las diferencias en la farmacocinética y el metabolismo de la ciclofosfamida en diferentes esquemas de administración. Estudiaron 13 niños (4 mujeres), edad media 4 años (rango 2 a 17 años), se aplicó una dosis idéntica de ciclofosfamida vía intravenosa tanto en infusión de 1 hr como en infusión de 24 horas en todos los sujetos. El estudio fue aleatorizado y 7 niños recibieron el medicamento en infusión de 1 hora en

la investigación inicial. El tiempo de intervalo medio entre estas dos dosis de medicamento fue de 6 semanas (rango 3-10 semanas). La dosis media fue de 1050mg/m<sup>2</sup> (rango 600-2000mg/m<sup>2</sup>). Las muestras de sangre se obtuvieron de un catéter central antes de la dosis, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 18 y 24 horas posteriores a inicio de la infusión de 1 hora. Se tomó otra muestra sanguínea antes de las 3, 6, 12 y 18 horas durante, y al completar la infusión de ciclofosfamida. Las muestras posteriores al completar la infusión de CFM fueron a las 1, 2, 3,4, 6 y 12 horas. Se midieron niveles de transaminasa, bilirrubinas y albúmina como indicadores de función renal. La concentración de ciclofosfamida se midió por medio de cromatografía. Cuando la CFM se administró en infusión de 1 hora se encontró la depuración fue de 3.11 l/h/m<sup>2</sup> (rango 1.4-6.2 l/h/m<sup>2</sup>). La vida media y el volumen de distribución fue de 2.6 horas (rango 1.2-7.9 h) y 0.48 l/kg (rango 0.12-0.78 l/kg) respectivamente.

La administración de CFM en infusión constante de 24 horas produce un aumento gradual en las concentraciones plasmáticas hasta una meseta inicial, esta meseta se cae cuando la infusión se completa. La autoinducción se define como la reducción en las concentraciones plasmáticas de CFM durante la infusión constante lo cual se evidenció en 5 niños (38%). El tiempo de intervalo de autoinducción, se definió como el tiempo de la última muestra cuando la concentración de la CFM se mantuvo a nivel de la meseta, la cual fue de 19 horas (rango de 7.1 -22.2 horas). No se encontraron diferencias en la dosis administrada, edad, tipo de tumor, medicamentos concomitantes entre los niños que presentaban autoinducción y el resto de la población de estudio. Los valores de depuración de los pacientes con autoinducción fueron de 5.1 l/h/m<sup>2</sup> (rango 1.7-12.7 l/h/m<sup>2</sup>) y fueron mayores en los pacientes que presentaron autoinducción que en el resto de los pacientes (media de 6 Vs 3.7 l/h/m<sup>2</sup>, P= 0.02)

Si se compara la concentración plasmática de CFM contra el tiempo descrito seguido de una infusión de 1 hora y de 24 horas en un solo paciente (fig 1). Se observa que la depuración de CFM fue mayor en los pacientes durante la infusión de 24 horas que en los de 1 hora (media de 5.1 Vs 3.1 l/h/m<sup>2</sup> P =

0.037). La vida media fue menor en el de infusión de 1 hora (media de 2.6 Vs 4.5 h,  $P = 0.035$ ) (Tabla 3.) La proporción de niños en quienes se detectó carboxifosfamida durante la infusión de 24 horas (57%) fue menor que en los de 1 hora (85%). Se detectó dicloroetilciclofosfamida igual en ambos casos (69%). No se encontraron diferencias significativas con respecto al área bajo la curva (AUC) en los esquemas de administración y los metabolitos de la CFM. (Tabla 4). No se observó relación entre el orden de estudio y la farmacocinética de los compuestos base y sus metabolitos individuales AUC. Los resultados de este estudio indican que el metabolismo de la CFM se altera con la duración de la infusión. La depuración es significativamente mayor durante la infusión de 24 horas que en la de 1 hora por la autoinducción, lo cual sugiere un efecto bueno en la infusión prolongada en la práctica clínica (21).



**Fig.2 Comparación de las concentraciones plasmáticas registradas en infusión de ciclofosfamida en 1 hora (grafica de arriba) e infusión de 24 horas (grafica de abajo)**



**Tabla 3 / La farmacocinética de la CFM cuando se administra en infusión de 1 y 24 hrs.**

No.Paciente	Cl 1-h	Cl 24-h	Vd 1-h	V $\beta$ 24-h	t $\frac{1}{2}$ 1-hr	t $\frac{1}{2}$ 24 h
1	1.8	4.4	0.14	1.7	1.2	7.1
2*	2.4	5.6	0.55	0.63	2.6	5.4
3*	3.7	6	0.36	0.76	1.4	3.8
4	2	3.2	0.37	0.94	3.1	3.1
5	2.8	6	0.48	0.87	3.4	3.9
6	5.4	2.9	0.9	1.3	2.6	6.2
7	5.7	5	0.78	0.63	2.3	5.7
8*	4.9	12.7	0.65	0.28	2.3	3.7
9	2.3	3.6	0.47	0.92	3.2	6.6
10*	6.2	5.3	0.7	0.11	2.2	4
11*	2.4	8.8	0.56	0.17	4.8	1.9
12*	3.1	3.8	0.32	0.22	7.9	4.5
13	1.4	1.7	0.12	0.08	2.3	5.9
Media	3.1	5.1	0.48	0.63	2.6	4.5
Rango	1.4-6.2	1.7-12.7	0.12-0.9	0.08-1.7	1.2-7.8	1.9-7.1

**Tabla 4. Producción de metabolitos de CFM después de infusión durante 1 hora y 24 horas.**

No.Paciente	AUC para CX ( $\mu$ Mh) 1 h	AUC para CX ( $\mu$ Mh) 24 h	AUC para DCCP( $\mu$ Mh) 1hr	AUC para DCCP( $\mu$ Mh)24 h
1	ND	ND	ND	ND
2*	ND	ND	ND	ND
3*	113	ND	32	ND
4	12	48	92	30
5	109	138	37	124
6	54	ND	55	60
7	118	87	13	137
8*	221	356	207	106
9	274	244	207	64
10*	77	ND	ND	ND
11*	99	17	ND	74
12	10	29	31	189
13	112	ND	74	14
Media	99	77	32	60
Rango	ND-274	ND-356	ND-207	ND-189

AUC para el área bajo la concentración Vs curva de tiempo para carboxifosfamida, AUC para área bajo la concentración de DCCP Vs curva de tiempo de dicloroetiliciclofosfamida, ND no detectado \* Sujetos que presentaron autoinducción durante infusión de CFM prolongada.

En pacientes de trasplante de células hematopoyéticas, la ciclofosfamida usualmente se administra en una sola dosis al día en infusión vía intravenosa por 2 a 4 días consecutivos principalmente para facilitar el injerto de las células del donador. Existen muchos reportes de la disminución significativa en la vida media de eliminación de la CFM después de dosis repetidas (29,30). Un estudio demostró que el AUC de 4 hidroxíciclofosfamida se determina por la fracción de la dosis de ciclofosfamida convertida en 4 hidroxíciclofosfamida y la eliminación de la misma. El incremento del AUC podría ser por el aumento en la fracción de la dosis de CFM convertida a 4 hidroxíciclofosfamida o disminución de la eliminación de la misma o ambas. Usualmente la eliminación renal de la CFM es de 30% aproximadamente de su eliminación total, aparentemente la eliminación de la CFM través de la formación de 4 hidroxíciclofosfamida es de 60 a 70% (29). Ya que el valor máximo posible de la fracción de la dosis de la CFM convertida en 4 hidroxíciclofosfamida es de 1, el aumento de AUC de la 4 hidroxíciclofosfamida no puede exceder el 30 a 40% si no hay problemas de eliminación. Se observó un incremento del 73% al parecer porque la eliminación de la 4 hidroxíciclofosfamida disminuye del día 1 al día 2 posterior a la administración. Ren et al (28) caracterizaron la farmacocinética de CFM y su 5 metabolitos en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas para identificar el mecanismo por el cual aumenta el AUC de la 4 hidroxíciclofosfamida comparando el día 1 y 2 de administración. Encontraron que el incremento de está se debe al aumento de formación y disminución de eliminación de la 4 hidroxíciclofosfamida. La actividad de la aldehidodeshidrogenasa parece estar disminuída como consecuencia de la administración de la CFM (28). En los pacientes con lupus generalmente la administración es vía oral diaria o bien intravenosa en pulsos mensuales no se han realizado estudios donde se valore si el AUC presenta modificaciones posteriores a la primera dosis de CFM.

La dosis de CFM en pacientes con glomerulonefritis se debe probar por la necesidad de ajustes de acuerdo a la falla renal (22) hay pocos estudios que evalúen la falla de aclaramiento renal de la ciclofosfamida y su toxicidad. Los

datos son confusos, algunos investigadores reportan disminución de la eliminación de la CFM y aumento de la toxicidad (24), sin embargo en pacientes con falla renal dependientes de hemodiálisis la eliminación de CFM en la diálisis se tiene que tomar en cuenta. Para dosis óptimas de CFM en pacientes con insuficiencia renal se tiene que tomar en cuenta la severidad del daño renal y el tiempo de realización de hemodiálisis. Haubitz et al, realizaron la farmacocinética de CFM en pacientes con falla renal y enfermedad autoinmune. Estudiaron a 3 grupos: Grupo A: con depuración de creatinina (Ccr) de 25 a 50 mL/min., grupo B: Ccr de 10 a 24 mL/min, y grupo C: Ccr 64mL/min. Se reporto disminución significativa de la eliminación de CFM en los pacientes con función renal disminuida (grupo A y B) ( $P < 0.05$ ), pero solo moderadamente baja en pacientes que recibían hemodiálisis 3 horas (grupo C). Esto se reflejo en el aumento reciproco en la exposición sistémica al medicamento (El AUC fue de 216,298, 382 y 26 mcg.h/ml. G, controles, A, B y C respectivamente. La excreción urinaria de CFM fue marcadamente disminuida en todos los pacientes con insuficiencia renal (14.9, vs. 3.4, 2.4, y 2.1 mL/min., controles, vs. A, B, y C, respectivamente, ( $p < 0.001$ ). Sin embargo en el grupo C un promedio de 22% de la dosis de CFM administrada se eliminó en las primeras 3 horas de inicio de la hemodiálisis y 7 horas después de administrada la CFM. Los valores individuales de Ccr se correlacionaron significativamente ( $p < 0.001$ ) con la eliminación renal y sistémica de CFM, respectivamente, y correlacionó negativamente con la dosis corregida por AUC (25). Estos investigadores recomiendan reducir un 20 a 30% la dosis del medicamento dependiendo del grado de falla renal. Estos datos confirman los hallazgos encontrados tempranamente por Juma et al quienes observaron una disminución de un 17% en la eliminación y aumento de 24% de la vida media de la CFM en 6 pacientes con Ccr de 18 a 51 mL/min. comparado con controles. (26)

Continua siendo controversial cuanto tiempo después de la administración de CFM se debe realizar la diálisis. Wagner et al (27) recomiendan la diálisis tan pronto como 2 horas después de la administración de CFM, mientras que

Haubitz et al (25) recomiendan la realización de la hemodiálisis mínimo 12 horas después de la administración de CFM para asegurar una adecuada inmunosupresión.

La identificación de CFM, sin modificaciones en orina y heces, es mínima después de la administración intravenosa. Se detectan concentraciones máximas en plasma en una hora después de ingerido el fármaco, y la vida media plasmática es de 7 horas (1). Las reacciones alérgicas a la droga se pueden presentar de forma tardía posterior a 12 horas ya que los metabolitos de la misma pueden aparecer secuencial mente. Los metabolitos tóxicos como la acroleína pueden aparecer en la orina después de 24 horas (4)

Es más efectiva en las células de división rápida, la inmunosupresión que causa es por la inhibición de la replicación del DNA, es considerada como específica para actuar sobre el ciclo celular, no actúa en una fase específica, puede matar a la célula en cualquier fase del ciclo celular. Afecta principalmente a células B con preservación relativa de linfocitos T.(2) La reducción de linfocitos es dosis dependiente, este efecto es evidente en pacientes con artritis reumatoide juvenil (ARJ), granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico (LES). En LES la cuenta de linfocitos es frecuentemente baja por efecto de anticuerpos anti-linfocitos presentes en muchos pacientes. Cuando se administra por vía oral en ARJ o vasculitis los LT periféricos frecuentemente se bajan hasta en un 50% a los 2 meses y 2% a los 6 meses.

La ciclofosfamida a dosis terapéuticas es tóxica a los linfocitos B particularmente a los activados, por lo que se reduce la producción de autoanticuerpos con cambios imperceptibles en el número total de inmunoglobulinas. Posterior a la aplicación de un pulso de ciclofosfamida intravenosos (IV) los LB se recuperan más rápido que los LT CD4. (3)

Las drogas alquilantes son las que tiene efecto inmunosupresor más potente por lo que son ampliamente utilizadas en las enfermedades reumáticas. Su efecto clínico depende de la dosis, vía de administración y frecuencia de administración. Por ejemplo la administración vía oral de la ciclofosfamida es efectiva en ARJ, pero no así en pulsos.

Las dosis diarias de ciclofosfamida se han utilizado como tratamiento de mantenimiento en enfermedades reumáticas como LES, vasculitis sistémicas y granulomatosis de Wegener. Su mayor desventaja es la dosis acumulada (166gr después de 3 años de 150mg/día). Si se requiere un inicio de acción rápida se puede iniciar la dosis a 4mg Kg. día por 3 a 4 días y posteriormente disminuirla a 1-2mgkgdía o bien dar un pulso a 500-750mgm2sc dosis y posteriormente continuar la administración por vía oral. En contraste con los bolos de CFM la administración vía oral parece variar significativamente en la incidencia de complicaciones infecciosas, lo cual depende del grado de leucopenia (5). Las complicaciones infecciosas son frecuentes, usualmente tratables. Se ha reportado últimamente neumonía por pneumocystis carinii (6). El mayor riesgo se obtiene cuando se administra vía oral dosis diaria suficiente como para causar leucopenia y linfopenia y es combinada con la administración de esteroide a dosis alta. La administración de pulsos de ciclofosfamida mensual y dosis mayores de 20mg de prednisona diario concomitantemente ocasiona un incremento sustancial de infecciones comparada con dosis bajas diarias de prednisona (4). Actualmente con la administración de estimulador de colonias de granulocitos, la presencia de leucopenia es menos preocupante (3)

Otra complicación es la toxicidad gonadal que está relacionada a la dosis acumulada. (3). Boumpas et al evaluaron 16 pacientes con LES que recibieron 7 pulso y 23 que recibieron 15 o más pulsos. 2 de los 16 pacientes desarrollaron amenorrea sostenida en contraste con 9 de los 23 de los que recibieron una mayor dosis (23).

Las malformaciones fetales son más frecuentes cuando se administra esta droga durante las 10 primeras semanas de gestación.

Los bolos mensuales de ciclofosfamida son ampliamente utilizados en pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente en LES con nefritis. Usualmente se aplican por vía intravenosa, aunque los bolos vía oral son bien tolerados, se deben acompañar de hiperhidratación pre y posterior a la administración acompañados de MESNA (sulfato de 2 mercaptoetano) para evitar cistitis hemorrágica y posteriormente cáncer de vejiga. El cáncer de vejiga esta

relacionado con dosis acumulada mayor a 80gr, y se puede desarrollar 17 años después de la administración de CFM. No se ha reportado cáncer de vejiga en pacientes con pulsos intravenosos. La administración mensual ocasiona aproximadamente un tercio de dosis acumulada del fármaco comparada con la administración vía oral diaria (3).

Monitoreo. Se debe tomar periódicamente biometría hemática completa, examen general de orina, creatinina, nitrógeno ureico, pruebas de función hepática. Inicialmente se deberá tomar una biometría semanal por 8 semanas cuando se administre CFM oral diaria, la dosis se deberá disminuir cuando la cuenta de glóbulos blancos sea menor de 4000 o si las plaquetas son menores a 100.000. La administración mensual de pulsos de CFM se deberá de monitorizar a los 10 días con cuenta de glóbulos blancos mayor a 2000, para que la dosis continúe igual. El panel completo se deberá evaluar cada 3 meses. Si hay presencia de hematuria no glomerular se deberá de evaluar con cistoscopia (7) Hay evidencia de que el uso de CFM a largo plazo modifica el curso de la enfermedad de pacientes con LES hacia la mejoría, en especial en pacientes con nefritis lúpica (8). Se ha descrito que el uso de ciclofosfamida en pulsos es menos tóxica e incluso más efectiva que la administración oral diaria (9). Otra terapéutica propuesta es la administración de ciclofosfamida oral seguido de azatioprina, se ha reportado remisión completa o parcial hasta en un 89% a los 12 meses, y hasta en un 81.8% permanecen con función renal estable a los 10 años (10).

Bagley et al observaron que el uso concomitante de prednisolona no tiene efectos sobre la vida media de la CFM (24,35), sin embargo hay reportes en la literatura, que sustentan que existe modificación del metabolismo de la CFM con el uso de prednisolona, son pocos los estudios y sus resultados son contradictorios (24, 31,32). En 6 pacientes, con tratamiento de sostén de 12 a 14 días con prednisolona a 50mg dosis se observó disminución de la vida media de la CFM (promedio 19%) y aumento del rango de biotransformación de la CFM (33). Asumiendo que el metabolismo de la CFM es inducido por la prednisolona, puede incluso dar una estimación baja de la reducción de la

eliminación de CFM en pacientes con daño renal. El ondacetron utilizado como antiemético se ha reportado que disminuye el AUC de la CFM por un mecanismo que aún no está completamente identificado (33,34). Sin embargo, en el estudio de Hubitz se administró ondacetron a todos los pacientes (controles y pacientes) en dosis similares y no se observó efecto del ondacetron en la farmacocinética de la CFM (25). Se ha descrito que el alopurinol prolonga la vida media de la CFM (24)

La evaluación de la actividad de la enfermedad es importante para el manejo de los pacientes con LES, especialmente cuando se debe decidir sobre cambios en el tratamiento médico y la evaluación del impacto de la enfermedad (13). El conocer la actividad de la enfermedad en pacientes con LES desde etapas tempranas permite identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de lesión permanente a algún órgano, y establecer criterios más objetivos para evaluar y hacer cambios en el tratamiento de acuerdo a la evolución de la enfermedad (14).

El índice de actividad SLEDAI fue desarrollado en la Universidad de Toronto y publicado en 1992. Las variables de actividad fueron determinadas y validadas por un grupo de 14 reumatólogos (expertos) y usadas en 574 pacientes. Evalúa 24 variables de actividad de LES, las cuales fueron obtenidas por modelos de regresión múltiple. Este sistema valora 9 órganos, se le da un valor de 8 puntos a las alteraciones neurológicas; 4 a las alteraciones urinarias; a la miositis y artritis; 2 puntos a las alteraciones de la piel, cardio-pulmonares y resultados inmunológicos; y 1 punto a las alteraciones hematológicas y fiebre. La puntuación máxima es de 105 y la menor 0. En la práctica los pacientes aún con actividad importante no tienen valores mayores de 45. La actividad califica de 0 a 3 (0= sin actividad, 1= actividad leve, 2= actividad moderada, 3= actividad severa) (11, 16,17)

En un trabajo de tesis realizado en el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el 2002 se concluyó que el SLEDAI fue el índice de actividad que mayor correlación tiene con la opinión del experto (18).



Se piensa que en pacientes con presencia de LES con índice de actividad elevado la absorción a nivel intestinal es defectuosa, o bien por presencia de inflamación hepática la farmacocinética y farmacodinámica de la ciclofosfamida se ven afectadas. La prueba más sensible para la determinación de mal absorción intestinal es la D-xylosa que evalúa la integridad de la mucosa y es un estudio de absorción. No requiere proceso digestivo, así sus niveles en sangre o su excreción en orina correlacionan adecuadamente con el área de superficie de mucosa funcional. Si el paciente tiene retraso en el vaciamiento gástrico, la absorción se disminuye de forma artificial (19). Esta prueba se ha utilizado en otro tipo de enfermedades reumatológicas como la dermatomiositis juvenil en la cual se describe que el grado de vasculitis intestinal correlaciona con cambios en la absorción de D-xylosa (20). La absorción de ciclofosfamida se corrobora al medir niveles sanguíneos de la misma, para ello el método de mayor confiabilidad es la cromatografía de líquidos de alta resolución



## BIBLIOGRAFIA.

1. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P, Fármacos antineoplásicos. En Hardman JG, Limbird LE, Molinof PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 Ed, Nashville, Tennessee: Interamericana, 1996: 1309-1317
2. Silvis NG, Antimetabolites and citotoxic drugs. *Dermatol Clin*, 2001; 19 (1)
3. Fox DA, McCune J, Cytotoxic Drugs. In *Principles of Molecular Rheumatology*, Tsokos GC. Human Press, Totowa, New Jersey 2000: 451-464
4. McCune WJ. Cytotoxic Drugs, in Dubois "Lupus Erythematosus, 5<sup>th</sup> ed, Wallace DJ, Hahn BH, Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 1163-1180
5. Lynch JP, Joffman GS. Wegener's granulomatosis: Controversies and current concepts. *Comprehens. Ther* 1988; 24: 421-440.
6. Ognibence FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995: 795-799
7. Talar-Williams, Hijazi Y, Walther M, et al: Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-484
8. Ortmann RA, Klippel JH, Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Dis Clin of North Am*, 2000; 26 (2)
9. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek J, Schaumann D, Koch KM, Brunkhorst R. *Arthr Rheumatism* 1998; 41 (10) 1835-1844
10. Chiu CM, Tze HT, Wah CK, Sing CL, Woon R. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthr Rehuematism* 2002;46 (4): 1003-1013
11. Jennifer M, Grossman-Kenneth C, Kalunian. Definition, Classification, Activity and Damage indices. Dubois Lupus Erythematosus. Sixth Edition, Lippincott; 2001:19-31

12. Brian L, Korzin, Sterling G, West. Systemic Lupus Erythematosus. Clin Immunol principles and Practice. Second Edition. Mosby. 2001: 60.1-60.24
13. Johannes C, Nossent. SLICC/ACR Damage Index in Afro-Caribbean Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Changes and Relationship to Disease Activity, Corticosteroids Therapy, and prognosis. J Rheumatol 1998; 25: 654-9
14. Lacaille D, Clarke AE, Bloch DA, Danoff D, Esdaile JM. The impact of disease activity, treatment and disease severity on short term costs of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994; 21: 448-53
15. Liang MH, Steven A. Reliability and validity of six systems for clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatism, 1998; 32 (9): 1107-1118
16. Stand V, Gladman D. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26: 490-7
17. Bombardier C, Gladman D, Murray YB, Urowitz, Caron D, Chi Shing, Committee on prognosis studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. Arthritis Rheumatism 1992; 35(6): 630-640
18. Cortes GRM, Espinosa R. F, Actividad clínica de lupus eritematoso sistémico en pacientes pediátricos mexicanos, correlación entre la evaluación del médico y la obtenida por aplicación de cinco índices de actividad (Tesis) 2003. Archivos de biblioteca Instituto Nacional de Pediatría
19. Talusa-Soriano K, Lake AM. Malabsorption in Childhood. Pediatr Rew 1996; 17 (4): 135-142
20. Remanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcome of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndrome. Rheum Dis Clin of North Am 2002; 28(4)
21. Yule SM, Price L, Cole M, Pearson ADJ, Boddy AV. Cyclophosphamide metabolism in children following a 1 h and 24 h infusion. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47: 222-228
22. Pendse S, Ginsburg E, Singh AK, Strategies for preservation of ovarian and testicular function after immunosuppression. Am J Kidney Dis 2004; 42: 772-781

23. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE: Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993, 119: 366-369.
24. Bagley CM, Bostick FW, DeVita VT. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1973, 33:226-233
25. Haubitz M, Bohnenstegel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D, Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002, 61:1495-1501
26. Juma FD, Rogers HJ, Trounce JR: Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and some of its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1981,19: 443-451
27. Wagner T, Heydrich D, Bartels H, Hohorts HJ: Effects of damaged liver parenchyma, renal insufficiency and hemodialysis on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its activated metabolites. *Arzneimittelforschung* 1980, 30:1588-1592 (resumen)
28. Ren S, Kalhorn TF, McDonald GB, Anasetti C, Appelbaum FR, Sttery JT, pharmacokinetics of cyclophosphamide and its metabolites in bone marrow transplantation patients, *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 289-71
29. Sladek NE, Metabolism and pharmacokinetics of cyclophosphamide and related oxazaphosphorines. In: Powis G, editor. *Anticancer drugs: reactive metabolism and drug interactions*. New York: Pergamon Press; 1994, p 79-156.
30. Schuler U, Enhninger G, Wagner T, Repeated high-dose cyclophosphamide administration in bone marrow transplantation: exposure to activated metabolites. *Cancer Chemother pharmacol* 1987; 20:248-52
31. Faber OK, Mouridsen HAT, Skovsted L, The biotransformation of cyclophosphamide in man: Influence of prednisone. *Acta Pharmacol Toxicol* 1974; 35:195-200

32. Hanoso GK, Fischer LJ: Plasma levels and urinary excretion of cyclophosphamide and its radioactive metabolites in rats pretreated with prednisolone. *Biochem pharmacol* 1972; 21:272-276
33. Gilbert CJ, Petros WP, Vredenburgh J et al: Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:497-503
34. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, et al: Modification of pharmacokinetics of high dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1-4
35. Mouridsen HT, Faber O, Skovsted L. The metabolism of cyclophosphamide, *Cancer* 1976,37:665-670