



**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado
Centro Medico Nacional
20 de Noviembre**

**EPITELIO VESICAL Y
CICLOFOSFAMIDA EN NIÑOS
CON GLOMERULONEFRITIS CRONICA**

NEFROLOGIA PEDIATRICA

**DR. CAIN RODRIGUEZ VALENCIA
RESIDENTE DE 5° GRADO
DE NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. RENE OLALDE CARMONA
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO Y JEFE DEL SERVICIO**



ISSSTE

México D.F. a 10 de Octubre del 2005





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.





DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. RENE OLALDE CARMONA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO


ASESOR DE TESIS



DR. CAIN RODRIGUEZ VALENCIA

RESIDENTE INVESTIGADOR




**SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
U.N.A.M.**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Cain Rodriguez Valencia

FECHA: 31 - Mayo - 2006

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

Al concluir el presente trabajo de Investigación, es mi deseo agradecer en Primer Lugar a Elohim, porque Él es quien infunde en mi el aliento de vida, me ayuda en todas las obras de mis manos y me da éxito en todos mis anhelos, sin su voluntad simplemente no podría seguir adelante.

Agradezco a todos los niños del ISSSTE, especialmente a aquellos del Servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ya que gracias a ellos y a sus familiares que me permitieron estudiar sus padecimientos, pude ser entrenado en la Especialidad de Nefrología Pediátrica.

Agradezco especialmente a mis Profesores del Curso, Dr. Rene Olalde Carmona y Dr. Angel Cortez Galicia, quienes contribuyeron día a día con su esfuerzo, asesoría e interés para que yo pudiera realizar mi formación (Discipulado) como Nefrólogo Pediatra.

Mi agradecimiento en especial también es para el Dr. Alfredo Espíndola Hernández por los conocimientos que me transmitió y la oportunidad para aplicarlos en la resolución de problemas en Nefrología, con su orientación gane en confianza y autoestima. Agradezco a la Dra. Carmen Odette Díaz Avendaño, al Dr. Ivan Henríquez Moreu y al Dr. Jorge Tonatiuh López Hernández por haber contribuido con sus enseñanzas y exhortaciones en mi formación.

Mi agradecimiento no puede faltar para mi esposa, María Margarita Llamas Herrera, para mi hijo Caín Enoc Rodríguez Llamas y para mi hija Debora Damaris Rodríguez Llamas, ya que sin su amor, comprensión y valiosa ayuda no podría haber terminado esta Especialidad.

Agradezco al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado por la oportunidad que me dio para realizar esta Especialidad dentro de sus Unidades Médicas. Agradezco al Matemático Jorge Galicia Tapia por su asesoría y ayuda.

2. INDICE

Capítulos	Páginas
3. Resumen.	5
4. Abstract.	6
5. Introducción.	7
6. Material y Métodos.	8
7. Resultados.	10
8. Discusión.	12
9. Bibliografía.	16
10. Graficas.	19

3. RESUMEN

Introducción. La Cidofosfamida (CFM) se ha asociado a Cistitis Crónica y Cáncer Vesical en pacientes con GMN Crónica tratados con CFM, quienes quedaron expuestos a dosis y tiempos con los que se ha reportado. Los niños no escapan a ese riesgo. El objetivo de este estudio fue identificar y establecer los cambios citológicos vesicales por CFM y su relación con la dosis y el tiempo.

Material y Métodos. Estudio prospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal de niños con GMN Crónica tratados con CFM en Nefrología Pediátrica del CMN "20 de Noviembre". En consulta externa se descartaron contraindicaciones para uso de CFM, los pacientes se hospitalizaron cada 3 meses para administrar dosis IV de CFM la cual se calculo de 0.5 a 1 gr/m²/dosis, se manejo hiperhidratación y premedicación y se realizó Citología Vesical previo a la dosis de CFM buscando la correlación entre la dosis de CFM y tiempo de exposición con los cambios citológicos.

Resultados. Se estudiaron 18 pacientes desde enero/1997 hasta julio/2005, con edad promedio de 12 años, dosis promedio de CFM 5 gr., tiempo de exposición promedio de 34 meses. El resultado de citología vesical fue Negativa en 46.5%, Negativa con Inflamación Aguda en leve Inespecífica en 28.2%, Negativa con Inflamación Aguda Moderada Inespecífica en 4.2%. No se encontró Cistitis Crónica ni Displasia Vesical.

Discusión. La Cistitis Crónica y Cáncer Vesical son complicaciones reconocidas del tratamiento con CFM en padecimientos neoplásicos y no neoplásicos. En este estudio No hubo correlación significativa entre la dosis de CFM, tiempo de exposición y los cambios citológicos. Encontramos cambios inflamatorios citológicos que deben ser vigilados en estos pacientes con Citología Vesical mínimo una vez por año.

Palabras Clave: Glomerulonefritis Crónica. Cidofosfamida. Cáncer Vesical. Cistitis Crónica. Citología Vesical.

4. ABSTRACT

Introduction. Cystitis Chronic and Dysplasia Vesical have been associate to patients Chronic Glomerulonephritis (GNC) in treatment with Cyclophosphamide (CFM) are exposed to dose and time in which it has been reported. The Children's are no escape to risk. The Object is identified and establishes the cytological changes do to la CMF and the relation with dose and time.

Methods. Study prospective, descriptive, observasional and longitudinal on child affected by de GNC in MCN 20 of November Pediatric Nephrology and treated with CFM. In Consultancy there were not contraindications for the treatment with CMF, patients to hospitalize every 3 monthly for to administer dose CFM IV wide 0.5-1 gr./m2/dose, performed hyper hydration and premedication and vesical cytological study before the administration of CFM so as to find correlation between dosage and exposure time vs. Cytological changes.

Outcomes. Eighteen patients were studied since January 1997- July 2005. They were on average 12 years old; the mean CFM dosage 5gr, the mean exposure time was 34 months. The vesical cytological was negative in 46.5%, Negative with nonspecific minor acute inflammation was reported in 28.2%, and Negative with nonspecific moderate acute inflammation in 4.2%. We didn't find any patient with chronic cystitis and Dysplasia.

Discussion. Chronic Cystitis and Vesical Cancer are complications do to CFM treatment in illness like cancer and others. In the present study, no correlation was found between cytological changes and dose exposure time of CMF. Our found inflammatory changes founded on them, according to the evaluation we recommended vesical cytology every year.

Key Words: Chronic Glomerulonephritis. Cyclophosphamide. Vesical Cancer. Chronic Cystitis. Vesical Cytological.

5. INTRODUCCION

La GNC es la principal causa de IRC Terminal, a pesar de los esfuerzos terapéuticos para moderar o disminuir la velocidad de progresión de la Enfermedad (1).

En los últimos años se han reportado estudios que proponen la administración de citotóxicos en el tratamiento de la GNC. Estos esquemas han demostrado que la CFM es capaz de limitar el deterioro de la Función Renal, pero las dosis acumuladas y los tiempos de administración son semejantes a los que se han relacionado con Cambios Tóxicos en el Epitelio Vesical (1,2, 3, 4, 5, 6).

La información respecto a Cistitis Crónica y Displasia del epitelio vesical por CFM es abundante en la población adulta, sin embargo se desconoce la incidencia real (1,2, 3). La dosis mínima de CFM asociada a Cáncer Vesical es de 3.8 gr.; sin embargo ésta es muy variable y en pacientes oncológicos las dosis van desde 5 hasta los 548 gr. con tiempo de administración de 0.5 a 15 años (16), rangos en los que se encuentran los niños (1), por lo que no escapan a este riesgo si consideramos que la CFM se dosifica y administra de acuerdo a estándares internacionales, y el comportamiento farmacológico y farmacodinámico es similar en niños y adultos. El estudio de Olalde y colaboradores reportó que el uso de CFM por más de 6 meses y dosis superiores a 3 gr. induce cambios citológicos inflamatorios (1,15, 17, 19).

La CFM se metaboliza predominantemente en el hígado y acroleína ha sido señalada como el principal metabolito tóxico vesical (1, 2, 16). Plotz y colaboradores definieron cambios vesicales en cistoscopia (16). Talar-Williams y colaboradores reportó 7 pacientes que desarrollaron cistitis crónica y cáncer vesical inducido por CFM en un seguimiento a largo plazo después de recibir tratamiento con CFM (22).

El objeto del presente estudio es identificar y establecer los cambios citológicos del epitelio vesical en niños con GNC tratados con CFM y su relación con la dosis y tiempo.

6. MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, niños de 1 a 17 años de edad con GNC bajo tratamiento con CFM desde enero de 1997 a julio del 2005, quienes se hospitalizaron cada 3 meses para recibir el pulso endovenoso de CFM.

En consulta externa se les realizaron Biometría Hemática Completa, Urea, Creatinina sérica y en orina de 24 hrs., Glucosa sérica, Sodio, Potasio y Cloro, albúmina sérica y en orina de 24 hrs., Examen general de orina con Sedimento Urinario y Urocultivo. Antes de Administrarles la CFM se descartaron Infecciones, Hemocitopenias, desequilibrio Hidroelectrolítico, y cualquier contraindicación para CFM.

El día previo a la administración de la CFM se realiza Citología Vesical en la primera orina de la mañana con técnica de chorro medio, se fijó con alcohol de 96° a una concentración del 30% del volumen total. La muestra se procesó con técnica de centrifugado y tinción de Papanicolaou para su observación en Microscopía de luz por Citopatólogo.

La Interpretación Citológica se constituye en dos partes (38,39):

La primera se refiere a: a) La Celularidad de la muestra: para cuantificar los elementos celulares observados en + o 25%, ++ o 50%, +++ o 75% y ++++ o 100%; b) Elementos propios del Urotelio: Células epiteliales tubulares, Células Transicionales superficiales, Células Transicionales profundas y Células escamosas; c) Elementos agregados en el frotis: que son elementos que sin ser del Urotelio propiamente dicho se encuentran en las muestras urinarias y son cilindros, eritrocitos, leucocitos, otras células (displásicas, metaplásicas y neoplásicas).

La segunda parte del reporte lo compone el diagnóstico Citológico final:

a) **Negativo:** Células de Urotelio con características normales. Escasa cantidad de elementos celulares.

b) **Negativo con Inflamación:** Las células Uroteliales presentan ligero crecimiento nuclear, halos perinucleares, descaman en forma aislada o formando pequeños grupos, es posible observar leucocitos.

c) Discariosis: Cambios en la morfología del núcleo celular que se producen bajo diversas circunstancias entre las que se incluyen infecciones y productos de excreción de fármacos metabolizados.

d) Displasia: Se observan células discarióticas que se caracterizan por descamación aislada o bien en pequeños grupos, existe un crecimiento del núcleo llegando a tener una relación N/C uno a uno, la cromatina se hace gruesa hiperpigmentada, reforzamiento de la membrana nuclear, en los grupos descamados los núcleos esta orientados en distintas direcciones, puede existir nucleolo prominente, la diátesis del frotis puede estar constituida por polimorfonucleares y eritrocitos.

e) Metaplasia Escamosa: Es un cambio reversible en el cual una célula adulta (epitelial o mesenquimal) es sustituida por otra de tipo diferente. Es una reacción común a las inflamaciones crónicas de larga duración.

f) Cáncer: Los grupos celulares son de contornos y bordes bien definidos, estos grupos se encuentran constituidos por varias capas la descamación en grupos es frecuente, a mayor desdiferenciación mayor cantidad de células atípicas sueltas. La relación N/C esta invertida a favor del núcleo, y la membrana nuclear esta reforzada, la cromatina es irregular, el citoplasma es de coloración verdosa o bien pardusca.

El día previo al pulso de CFM se hiperhidrata con líquidos por vía oral a 1500 cc/m²/día 24 hrs. antes de la CFM, además de soluciones calculadas a 2000/m²/día con aporte bajo de sodio y potasio (30 mEq/m²/día y 20 mEq/m²/día) desde 12 hrs. antes del paso de CFM, para mantener Volúmenes urinarios superiores a 80 ml/m²/hora. Esta Hiperhidratación se mantiene durante 12-24 hrs. después del paso de CFM. Si ocurre vómito se repone la pérdida con solución Hartman para mantener la hiperhidratación. Se vigila la presencia de Cistitis Hemorrágica con Examen general de orina o Labstix en orina.

Los pacientes son medicados antes del paso de CFM con Ondansetrón 0.25 mg/kg/día, Difenhidramina 5 mg/kg/día iniciando la primera dosis de éstos 8 hrs. antes de la CFM, se mantienen por 8-12 hrs. después de la CFM; Paracetamol dosis única media hora antes de la CFM a 10-15 mg/kg/dosis y Solución Glucosada al 5% en carga para una hora a 10 ml/kg/dosis previo a la dosis de CFM para asegurar una diuresis superior a 80 ml/m²/hora y reducir riesgo de toxicidad vesical.

La CFM se calcula de 0.5 a 1 gr/m²/dosis con dosis máxima de 1 gr. en solución glucosada al 5% a una concentración máxima de 25 mg de CFM por cada ml, con tiempo de infusión de CFM de 1 a 2 hrs. La dosis se ajusta en los siguientes bolos de acuerdo a la ocurrencia de efectos secundarios. Si no ocurren efectos secundarios se aumenta la dosis en el siguiente bolo de CFM en 0.150 a 0.250 mg/m²/dosis sin pasar de 1 gr. total de CFM.

Los métodos estadísticos que se aplicaron fueron:

- a) Estadística Descriptiva.
- b) Estadística Inferencial: Prueba de Independencia Ji-cuadrada, Prueba Exacta de Fisher, Análisis de Varianza no paramétrico, Prueba Post ANOVA.

Para poder realizar el análisis estadístico se aplicaron códigos a los resultados de Citología Vesical, por la misma razón los resultados con muy poca frecuencia se agruparon en "otros". Los códigos son los siguientes:

A = NEGATIVA CON INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA
B = NEGATIVA CON INFLAMACION AGUDA INESPECIFICA
D = NEGATIVA
F = MATERIAL INADECUADO
Otros = NEGATIVA CON INFLAMACION AGUDA MODERADA INESPECIFICA, FROTIS HEMORRAGICO,
MUESTRA INSUFICIENTE

7. RESULTADOS

Se incluyeron a 18 pacientes 9 mujeres y 9 hombres, su perfil Epidemiológico-Demográfico se observa en la Tabla 1. El tiempo de evolución de la Nefropatía al momento de iniciar el tratamiento con CFM se aprecia en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron el esquema de Hiperhidratación y la Premedicación previo al bolo de CFM el cual se administró con una periodicidad trimestral.

A 3 de los pacientes se les trato con CFM oral, la dosis diaria promedio fue de 50 mg durante 20 semanas y dosis acumulada de 7 gr (paciente 8); de 57 mg durante 48 semanas con una dosis acumulada de 21 gr (paciente 6), y de 58 mg durante 18.5 semanas con una dosis acumulada de 7.462 gr (paciente 9) (Tabla 2). La dosis acumulada de CFM endovenosa fue de 5

gr. en promedio. El tiempo de tratamiento con CFM fue con un rango desde 2 hasta 33 meses y una mediana de 18 meses. El tiempo transcurrido desde la primera dosis de CFM fue con un rango desde 2 (paciente 17) meses hasta 96 (paciente 2) meses con una mediana de 34 meses al momento del corte (Tabla 2).

La Citología Vesical fue Negativa en el 46.5%, Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica en el 28.2%, Material Inadecuado para diagnóstico en el 9.9%, Negativa con Inflamación Aguda Moderada Inespecífica en el 4.2%, Muestra Insuficiente para diagnóstico en el 1.4% y Frotis Hemorrágico en el 1.4% (Tabla 2). Se considero material inadecuado para diagnóstico por cambios de conservación en las células o autólisis. Se considero material insuficiente para diagnóstico cuando la cantidad de orina para procesar fue muy escasa (no se especifica el volumen en los reportes de citología vesical). La citología vesical plasmada en la Tabla 2 corresponde al resultado más reciente. Algunos pacientes solamente tienen una determinación de Citología Vesical independientemente del tiempo de tratamiento o de exposición a CFM.

Las complicaciones inmediatas por la administración endovenosa de CFM fueron Náuseas y Vómitos en un 7.9%; Crisis Convulsivas secundarias a Hipernatremia en el 4.5% que ocurrió en dos pacientes quienes recibieron dosis de 1 gr de CFM (pacientes 6 y 10); en el 54.5% se presentó Hematuria Microscópica; Nefritis Tubulointersticial en un 3.4% (paciente 8) con recuperación completa a los 9 meses, y el 1.1% presentó Hematuria Macroscópica (paciente 5, en el 2º bolo). A nivel de Medula Ósea Leucopenia en 77.4%, Linfopenia en 9.7%, Leucopenia con Plaquetopenia en 6.5% y Plaquetopenia aislada en 6.5% (Grafico 1).

8. DISCUSION

Los niños con Glomerulonefritis Crónica (GNC) con frecuencia progresan a Insuficiencia Renal Crónica (IRC) Terminal en nuestro servicio, a pesar de los esfuerzos terapéuticos para moderar o disminuir la velocidad de progresión de la Enfermedad. Con este objetivo hemos utilizado diversos medicamentos que incluyen corticoesteroides, inmunosupresores, inmunomoduladores y agentes citotóxicos.

En los últimos años se han reportado estudios que proponen normas para la administración de citotóxicos

en el tratamiento de la GNC. Los esquemas actuales han demostrado que la CFM es capaz de limitar la Proliferación Celular y Retardar la Progresión del daño Renal, limitando el deterioro de la Función Renal, pero

alcanza dosis acumuladas elevadas y tiempos de administración prolongados con los que se han reportado Cambios Tóxicos en el Epitelio Vesical (1,2, 3, 4, 5, 6). En nuestro servicio algunos niños con GNC se han visto en la necesidad de ser tratados con CFM por lo que surgió la necesidad de conocer el comportamiento del epitelio vesical en relación a la CFM en estos niños.

La CFM es un fármaco Inmunosupresor de uso oral o intravenoso, un Citotóxico que pertenece al grupo de los Agentes Alquilantes. Específicamente la CFM establece enlaces covalentes sobre las bases de DNA (alquila) y puede causar la muerte celular (beneficio, objetivo) o mutagénesis (riesgo). El primer cambio patológico reconocido es la denudación del epitelio vesical. Produce mutaciones que incluyen pérdida cromosómica y cambios en la síntesis de bases de DNA que llevan a Carcinogénesis (15). Es metabolizada predominantemente en el hígado y de forma mínima en pulmón y riñón. Sus tres metabolitos son la aldofosfarnida, la mostaza fosforamida (activos) y la acroleína (inactivo); los dos últimos son responsables de la toxicidad en el tracto urinario pero la acroleína ha sido señalada como el principal y es la vejiga el sitio más expuesto a ésta toxicidad. Se excreta por la orina aproximadamente en un 85-90% (1, 2, 16).

La CFM es altamente efectiva en el Tratamiento de Neoplasias, y de otros desórdenes no Neoplásicos incluidos padecimientos Reumáticos. Además se usa ampliamente en el

Tratamiento de la Nefropatía Lúpica (NL) en algunas formas de GNC y en el Síndrome Nefrótico (SN) Resistente a esteroides o de Recaídas Frecuentes. Sin embargo, los efectos secundarios que asocia principalmente la toxicidad en el epitelio vesical limitan su uso (2,3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). En nuestro servicio utilizamos la CFM como tratamiento de primera línea en niños con algunos tipos de GNC, como la Nefropatía Lúpica cuando sospechamos lesiones clase III o IV de la OMS y en SN de recaídas frecuentes y resistentes a esteroides (Tabla 1), de nuestros 18 pacientes un 72% cursaron con SN secundario con las características mencionadas.

La información reportada respecto a Cistitis Crónica y Displasia del epitelio vesical y/o Cáncer Vesical por CFM es abundante en adultos, pero a pesar de ello no es contundente. En la década de 1970 se puso en duda la relación entre tumores vesicales y la exposición prolongada a CFM y en la actualidad no se podría aseverar tal relación (1,2, 3, 15, 16, 17, 18, 19).

Se desconoce la incidencia real de Cistitis Crónica y Cáncer Vesical secundario a Tratamiento con CFM en adultos y los estudios al respecto en niños son escasos y no concluyentes (1, 2, 3). La dosis mínima de CFM asociada a Cáncer Vesical es de 3.8 gr. en total; sin embargo ésta es muy variable y en pacientes oncológicos se han utilizado dosis desde 5 hasta 548 gr. con tiempo de administración de 0.5 a 15 años; rangos en los que se localizaron los niños con GMN Crónica (16). Los niños con GNC tratados con CFM no escapan a este riesgo si consideramos que la CFM se dosifica y administra de acuerdo a estándares internacionales, y el comportamiento farmacológico y farmacodinámico es similar en niños y adultos. Si consideramos la historia de estos niños, tiempo de exposición, dosis total acumulada de CFM, y los mecanismos Oncogénicos implicados, observamos que son los mismos descritos en pacientes adultos. El estudio de Olalde y colaboradores reportó en el 2003 que el uso de CFM por más de 6 meses y dosis superiores a 3 gr. en niños con GNC inducen cambios citológicos inflamatorios que deben ser vigilados ante el riesgo de carcinomas (1,15, 17, 19). Los pacientes en este estudio quedan incluidos en estos grupos de riesgo como se puede apreciar en los Gráficos 2 y 3 donde podemos ver pacientes con 96, 92 meses transcurridos desde la primera dosis de CFM (pacientes 3 y 2) y con dosis acumulativas elevadas con más de 10 gr. (pacientes 6, 8, y 9).

La CFM por vía oral se asocia a mayor riesgo de Toxicidad principalmente en el Tracto Urinario. Esta bien documentada la mayor eficacia de la CFM por vía oral, en lo que se refiere a Inducción a la Remisión, Prevención de Recaídas Renales y Estabilización de la Función renal con

respecto a la CFM intravenosa a largo plazo en bolos; en diversos regímenes asociada a esteroides o CFM oral en terapia secuencial seguida por Azatioprina o Micofenolato de Mofetilo, y de los esquemas de CFM Intravenosa a corto plazo en bolos seguida por terapia secuencial de Mantenimiento con Azatioprina o Micofenolato de Mofetilo. Sin embargo, por vía oral es especialmente urotóxica, este hecho es menos frecuente cuando se administra en forma discontinua en bolos intravenosos hidratando adecuadamente al paciente previamente y durante su administración. (1, 2, 3, 4, 5, 6). En nuestro estudio 3 pacientes (6, 8 y 9) recibieron dosis elevadas de CFM oral y por tiempo prolongado, sin embargo no encontramos correlación directa con Toxicidad Vesical de acuerdo al último reporte de Citología Vesical (Tabla 2).

Los efectos secundarios con que CFM se ha relacionado son: Fibrosis de pared vesical, capacidad vesical reducida, necrosis vesical focal, denudación del epitelio vesical con hemorragia sobre o debajo del epitelio, Necrosis y denudación del epitelio en segmentos superiores del tracto urinario (pelvis renal), Cistitis Hemorrágica, Cistitis Crónica, Metaplasia escamosa del epitelio vesical, Cáncer Vesical de Células Transicionales o Invasor, y otras Neoplasias dentro y fuera del tracto urinario (Leiomiomasarcoma, Leucemia, Cáncer cervicouterino, etc.), Mielotoxicidad con depresión leucocitaria -máximo entre 10 a 12 días después de la dosis IV de CFM- (las plaquetas rara vez son afectadas), Toxicidad Gonadal, Infecciones (bacterianas y virales principalmente), Nausea y vómito, Alopecia, Neumonitis intersticial y Fibrosis pulmonar, Cardiomiopatía, Efecto Teratogénico, Secreción Inapropiada de Hormona antidiurética, etc. Plotz y colaboradores definieron los hallazgos en cistoscopia de la Toxicidad por CFM los cuales son: Telangiectasias, úlcera focal o difusa, Hemorragia y Necrosis del epitelio vesical (16, 18, 19, 20, 21). Nosotros encontramos algunos de estos efectos secundarios y los como los más frecuentes la Hematuria Microscópica y la Leucopenia (Gráfico) lo cual es congruente con lo reportado en la Literatura mundial.

Talar-Williams y colaboradores en su serie de 145 pacientes con Granulomatosis de Wegener tratados con CFM oral, reportó el desarrollo de Carcinoma de Vejiga de Células Transicionales en el 5% (7 pacientes) quienes recibieron la CFM durante 46 meses con dosis acumulada de 113 gr. con periodo de latencia (el tiempo desde el inicio de tratamiento hasta el diagnóstico de cáncer vesical) varió desde 7 meses hasta 15.3 años y el tiempo transcurrido desde la última dosis de CFM hasta el diagnóstico de cáncer vesical varió de 0 a 10 años; la ausencia de Cistitis

Hemorrágica no descartó cáncer vesical. Dosis tan pequeñas como 4 gr. han sido implicadas, no obstante en algunos casos reportados la dosis promedio fue de 152 gr. En 1979, Fairchild y colaboradores calcularon que el uso de la CFM incrementa el riesgo de padecer cáncer vesical 9 veces con respecto a la población general. Hay evidencia suficiente de la carcinogenicidad de la CFM, sin embargo no se ha definido bien la relación entre la dosis total de CFM, el desarrollo de cistitis crónica y la ocurrencia de cáncer vesical, o lo que se ha reportado al respecto es controversial. El tipo histológico más común es el Carcinoma de Células Transicionales, pero también han sido reportados otros como Carcinoma de células Escamosas, Adenocarcinoma, Leiomiocarcinoma y gran variedad de tumores. Un hecho importante es que la CFM puede inducir tumores secundarios en la vejiga, no solamente en pacientes con neoplasias primarias sino también en aquellos que recibieron ésta para tratamiento de padecimientos benignos o para inducir inmunosupresión en Trasplantes (20, 22, 23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37). Nosotros no encontramos ningún caso de Displasia o Cáncer Vesical en este estudio como se puede apreciar en los Gráficos 4 y 5 donde se contempla el comportamiento del epitelio vesical como grupo en relación a la dosis acumulada y al tiempo de exposición a la CFM.

En éste trabajo tomamos población pediátrica con GNC expuestos a dosis acumulativas de CFM elevadas y tiempos de administración prolongados, tratando de establecer la relación entre la dosis y tiempo de exposición de CFM y la aparición de cambios citológicos del epitelio vesical tal como lo realizaron Olalde y Del Aguila (1, 2,). Pero por ser niños que terminan frecuentemente en IRC Terminal estado Inmunosupresor per se, y quienes pueden ser sometidos a Trasplante Renal (tratamiento reemplazativo ideal de la función renal en niños) y mayor Inmunosupresión para preservar la supervivencia del injerto, el riesgo de desarrollar Cáncer Vesical es aun mayor, el cual podría mantenerse enmascarado por el desarrollo de la IRC. En ellos la Citología Vesical es de utilidad para hacer un seguimiento más estrecho, tal seguimiento lo realizamos en este estudio como se puede ver en los Gráficos 6 y 7 y en el Apéndice Citología Vesical.

No encontramos una relación estadística significativa entre la dosis acumulativa de CFM y los cambios en la citología y el resultado de la P no significativo únicamente traduce que las variables de diagnóstico citológico y dosis de CFM tuvieron un comportamiento muy homogéneo

(Gráfico 4). En cambio en la relación entre el tiempo de exposición a la CFM y los hallazgos de la citología vesical si fue significativo que los pacientes con menos tiempo de exposición tuvieron una Citología Vesical Negativa y los pacientes que tuvieron más tiempo de exposición a la CFM tuvieron un diagnóstico de Inflamación Aguda Leve Inespecífica en la Citología Vesical (Gráfico 5).

Los cambios citológicos observados en los pacientes no son sugestivos de Cistitis Crónica ni de Displasia pero no se pueden considerar normales. Si bien el tiempo de seguimiento es aun corto, es probable que la menor dosis acumulada y la modalidad de administración endovenosa intermitente en pulsos sean factores de menor riesgo. Sin embargo estos cambios pueden establecer un riesgo futuro por lo que deben ser vigilados, como ya lo había señalado Olalde et al (1). Nosotros encontramos Inflamación Aguda Leve Inespecífica en Citología Vesical a partir de una dosis acumulada de CFM de 0.730 gr. y un tiempo de exposición a CFM de 11 meses.

Consideramos que los pacientes que reciben tratamiento con CFM endovenosa además de recibir una buena hidratación deben ser seguidos periódicamente con exámenes de orina y Citología Vesical anualmente aún años después de suspendido el uso de CFM. Aquellos que han tenido Hematuria macroscópica o Cistitis Hemorrágica requieren una vigilancia Urológica más estrecha. El seguimiento deberá incluir además de la Citología Vesical y la Citología de lavado vesical, la Cistoscopia con toma de Biopsia en pacientes que tengan lesiones sugestivas de Displasia o lesiones de bajo o alto grado de malignidad y estos pacientes deberán ser canalizados a Oncología.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Olalde CR, Meléndez VM, Sánchez SV., González CMA, Vázquez GMDJ. Citología Vesical en niños con Glomerulonefritis Crónica Tratados con Ciclofosfamida. *Nefrología Mexicana*, Vol. 24 (4):154-158, 2003.
2. Del Aguila GRM, Segami SI, Velarde PLA. Complicaciones Urológicas del Tratamiento con Ciclofosfamida Endovenosa en pacientes con Enfermedades Difusas del Tejido Conectivo. *Revista Peruana de Reumatología*, Vol. 8 (2), 2002.
3. Gil CM, Rivera F, Crespo A, Ejea JJ., Gil MT, Olivares J. Evolución de la Nefropatía Lúpica Grave Tratada con Ciclofosfamida Parenteral y Esteroides orales. *Nefrología*, Vol. 5, 1999.

(Gráfico 4). En cambio en la relación entre el tiempo de exposición a la CFM y los hallazgos de la citología vesical si fue significativo que los pacientes con menos tiempo de exposición tuvieron una Citología Vesical Negativa y los pacientes que tuvieron más tiempo de exposición a la CFM tuvieron un diagnóstico de Inflamación Aguda Leve Inespecífica en la Citología Vesical (Gráfico 5).

Los cambios citológicos observados en los pacientes no son sugestivos de Cistitis Crónica ni de Displasia pero no se pueden considerar normales. Si bien el tiempo de seguimiento es aun corto, es probable que la menor dosis acumulada y la modalidad de administración endovenosa intermitente en pulsos sean factores de menor riesgo. Sin embargo estos cambios pueden establecer un riesgo futuro por lo que deben ser vigilados, como ya lo había señalado Olalde et al (1). Nosotros encontramos Inflamación Aguda Leve Inespecífica en Citología Vesical a partir de una dosis acumulada de CFM de 0.730 gr. y un tiempo de exposición a CFM de 11 meses.

Consideramos que los pacientes que reciben tratamiento con CFM endovenosa además de recibir una buena hidratación deben ser seguidos periódicamente con exámenes de orina y Citología Vesical anualmente aún años después de suspendido el uso de CFM. Aquellos que han tenido Hematuria macroscópica o Cistitis Hemorrágica requieren una vigilancia Urológica más estrecha. El seguimiento deberá incluir además de la Citología Vesical y la Citología de lavado vesical, la Cistoscopia con toma de Biopsia en pacientes que tengan lesiones sugestivas de Displasia o lesiones de bajo o alto grado de malignidad y estos pacientes deberán ser canalizados a Oncología.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Olalde CR, Meléndez VM, Sánchez SV., González CMA, Vázquez GMDJ. Citología Vesical en niños con Glomerulonefritis Crónica Tratados con Ciclofosfamida. *Nefrología Mexicana*, Vol. 24 (4):154-158, 2003.
2. Del Aguila GRM, Segami SI, Velarde PLA. Complicaciones Urológicas del Tratamiento con Ciclofosfamida Endovenosa en pacientes con Enfermedades Difusas del Tejido Conectivo. *Revista Peruana de Reumatología*, Vol. 8 (2), 2002.
3. Gil CM, Rivera F, Crespo A, Ejea JJ., Gil MT, Olivares J. Evolución de la Nefropatía Lúpica Grave Tratada con Ciclofosfamida Parenteral y Esteroides orales. *Nefrología*, Vol. 5, 1999.

4. Narayan P, Sanjeev G, Raj KS, Uttam S, Muffazal A. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, Vol. 19:494-498, 2004.
5. Chiu MC, Kwan HCT, Pong SY, Wah CK, Hoi KT, Sing LC, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: A comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 38 (2), August 2001.
6. Contreras G, Pardo V, Lederq B, Lenz O, Tozman E, O'nan P, et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 350 (10):971-980, March 2004.
7. Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Muller-Wiefel DE. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2000), 14:772-775.
8. Faeda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli Ettore. Immunosuppressive Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Nephron* 1994, 67:59-65.
9. Gandhi R, Thomas C. Cyclophosphamide Pulse Therapy In Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1990, 55:444.
10. Wardle EN. Cyclophosphamide Pulse Therapy in Relapsing Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1991, 58:377.
11. Jones BF. Cyclophosphamide Pulse Therapy in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1993, 63:472.
12. Lehman TJA, Onel K. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrest progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *The Journal of Pediatrics*, Volume 136 (2), February 2000.
13. Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long-Term Benefits of Therapy with Cyclophosphamide and Prednisone in Patients with Membranous Glomerulonephritis and Impaired Renal Function. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. XIX (1):61-67, January 1992.
14. Ortmann RA, Klippel JH. Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, Volume 26 (2), May 2000.
15. Walker RD. Cyclophosphamide Induced Hemorrhagic Cystitis. *The Journal of Urology*, Vol. 161 (6):1747, June 1999.
16. Aviles RJ, Vlahakis SA, Elkin PL. Cyclophosphamide-Associated Uroepithelial Toxicity. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 131 (7), 549, October 5 1999.
17. Lee R, Droller MJ. Superficial Bladder Cancer: New Strategies in Diagnosis and Treatment. *Urologic Clinics of North America*, Volume 27 (1), February 2000.
18. Gweon P, Shanberg A. Treatment of Cyclophosphamide Induced Hemorrhagic Cystitis with Neodymium: YAG Laser in Pediatric Patients. *The Journal of Urology*, Vol. 157 (6):2301-2302, June 1997.

19. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide Toxicity. *Drugs*, Vol. 42 (5):781-795, 1991.
20. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ. Cyclophosphamide Associated Bladder Cancer -A Highly Aggressive Disease: Analysis of 12 cases. *The Journal of Urology*, Vol. 156, 1931-1933, December 1996.
21. Silvis NG. Systemic Dermatologic Therapy, Antimetabolites and Cytotoxic Drugs. *Dermatologic Clinics*, Volume 19 (1), January 2001.
22. Gossmann J. Cyclophosphamide-Induced Bladder Cancer. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 126 (1), 86, January 1 1997.
23. Thrasher JB, Miller GJ, Wettlaufer JN. Bladder Leiomyosarcoma Following Cyclophosphamide Therapy for Lupus Nephritis. *The Journal of Urology*, Vol. 143, January 1990.
24. Cannon J, Linke CA, Cos LR. Cyclophosphamide-Associated Carcinoma of Urothelium: Modalities for Prevention. *Urology*, Volume XXXVIII (5):413-416, November 1991.
25. Levine LA, Richie JP. Urological Complications of Cyclophosphamide. *The Journal of Urology*, Vol. 141: 1063-1069, 1989.
26. Stillwell TJ, Benson RC. Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Cancer* 61:451-457, February 1988.
27. Ortiz A, Gonzalez PE, Alvarez CG, Egido J. Bladder Cancer after Cyclophosphamide Therapy for Lupus Nephritis. *Nephron* 1992, 60:378-379.
28. Tanguay C, Harvey I, Houde M, Srigley JR, Tebu B. Leiomyosarcoma of Urinary Bladder Following Cyclophosphamide Therapy: Report of two cases. *Modern Pathology*, 16 (5):512-4, May 2003.
29. Shiga Y, Suzuki K, Tsutsumi M, Ishikawa S. Transitional Cell Carcinoma of the Renal Pelvis in patient with Cyclophosphamide Therapy for Malignant Lymphoma: A case Report and Literature Review. *Hinyokka kyo- Acta Urologica Japonica*, 48 (5):301-5, May 2002.
30. Chow SK, Looi LM, Loh CS, Yeap SS. Cyclophosphamide-Induced Transitional Cell Carcinoma of Bladder in Lupus Nephritis. *Internal Medicine Journal*, 32 (3):114-6, March 2002.
31. Mukhopadhyay S, Shrimpton AE, Jones LA, Msouli IS, Abraham NZ. Jr. Carcinosarcoma of the Urinary Bladder Following Cyclophosphamide Therapy: evidence for monoclonal origin and chromosome 9p allelic loss. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 128 (1):e8-11, January 2004.
32. Motta L, Porcaro AB, Ficarra V, D'Amico A, Plubello Q, Comunale L. Leiomyosarcoma of the Bladder Fourteen Years after Cyclophosphamide Therapy for Retinoblastoma. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 35 (3): 248-9, June 2001.

33. Agarwala S, Hemal AK, Seth A, Gupta AK, Bhatnagar V, Mitra DK. Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder Following Exposure to Cyclophosphamide In Childhood. *European Journal of Pediatric Surgery*, 11 (3):207-10, June 2001.
34. Ceik I, Altundag K, Erman M, Baltali E. Cyclophosphamide-Associated Carcinoma of the Urinary Bladder in Behcet's Disease. *Nephron*, 81 (2):239, February 1999.
35. Lopez BA. Uropathology Surgical Craft: Bladder Neck Reconstruction in Children. *Urologic Clinics of North America*, Volume 26 (3), August 1999.
36. Volm T, Pfaff P, Gnann R, Kreienberg R. Bladder Carcinoma Associated with Cyclophosphamide Therapy for Ovarian Cancer Occurring with a latency of 20 years. *Gynecologic Oncology*, 82 (1):197-9, July 2001.
37. Nakamoto T, Kasaoka Y, Ikegami Y, Usui T. Invasive Bladder Cancer after Cyclophosphamide Administration for Nephrotic Syndrome—a case report. *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, 49 (2):121-3, June 2000.
38. Takahashi. *Atlas Color Citología del Cáncer*, Segunda edición, Editorial Panamericana, 1985: 459-502
39. Atkinson, Silverman. *Atlas de Dificultades Diagnosticas en Citopatología*, Editorial Harcourt, 2000: 351-361.

10. GRAFICAS

TABLA 1
PERFIL EPIDEMIOLOGICO-DEMOGRAFICO

Paciente	Edad en años	Sexo F/M	Diagnóstico Clínico	Diagnóstico Histológico	Tiempo de evolución al iniciar CFM (meses)
1	15	M	Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva. Glomerulonefritis Crónica	Glomerulonefritis Proliferativa Intracapilar y Extracapilar	9
2	16	M	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulosclerosis avanzada con Fibrosis generalizada	13
3	16	F	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria	30
4	14	M	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria	29
5	14	F	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria	9
6	16	M	Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva. Nefropatía Lúpica	Muestra insuficiente	12
7	11	M	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial con Depósitos de C3 y de IgG	34
8	11	F	Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva. Nefropatía Lúpica	Glomerulonefritis Mesangiocapilar (Membranoproliferativa) tipo I	8
9	14	F	Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva. Nefropatía Lúpica	No se realizó	2
10	11	F	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulopatía de cambios mínimos	13
11	17	F	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial Difusa	20
12	12	M	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulopatía de cambios mínimos	113
13	3	F	Síndrome Nefrótico de Recaídas frecuentes	No se realizó	9
14	5	M	Nefropatía Lúpica	Muestra insuficiente	8
15	12	M	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulopatía de cambios mínimos	58
16	11	F	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial Leve	16
17	2	M	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial	6
18	4	F	Glomerulonefritis Crónica	Glomerulopatía de cambios mínimos	17

Tabla 2
DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA, TIEMPO DE EXPOSICIÓN A LA MISMA Y CITOLOGÍA VESICAL

P a c i e n t e	Duración del Tratamiento (meses) con CFM	Dosis total de CFM Oral en Gr	Número de bolos de CFM	Dosis Total Acumulada de CFM en Gr considerando la vía oral y la vía endovenosa	Tiempo transcurrido (meses) desde la primera dosis de CFM	Citología Vesical
1	15		5	4.8	73	Material inadecuado para diagnóstico
2	18		5	4.9	96	Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica
3	15		5	4	92	Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica
4	15		5	5	62	Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica
5	21		5	5.4	70	Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica
6	33	21	9	30.6	40	Negativa
7	24		8	8	26	Negativa
8	33	7	8	11.695	36	Negativa
9	19	7.462	5	10.862	37	Negativa
10	18		6	5.680	32	Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica
11	12		4	4	36	Negativa
12	10		4	4	10	Negativa
13	11		4	1.9	11	Negativa con Inflamación Aguda Moderada Inespecífica
14	7		2	0.730	18	Negativa
15	16		5	5	16	Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica
16	15		5	5	15	Negativa con Inflamación Aguda Moderada Inespecífica
17	2		1	0.400	2	Negativa con Inflamación Aguda Leve Inespecífica
18	3		1	0.600	3	Negativa

Gráfico 1

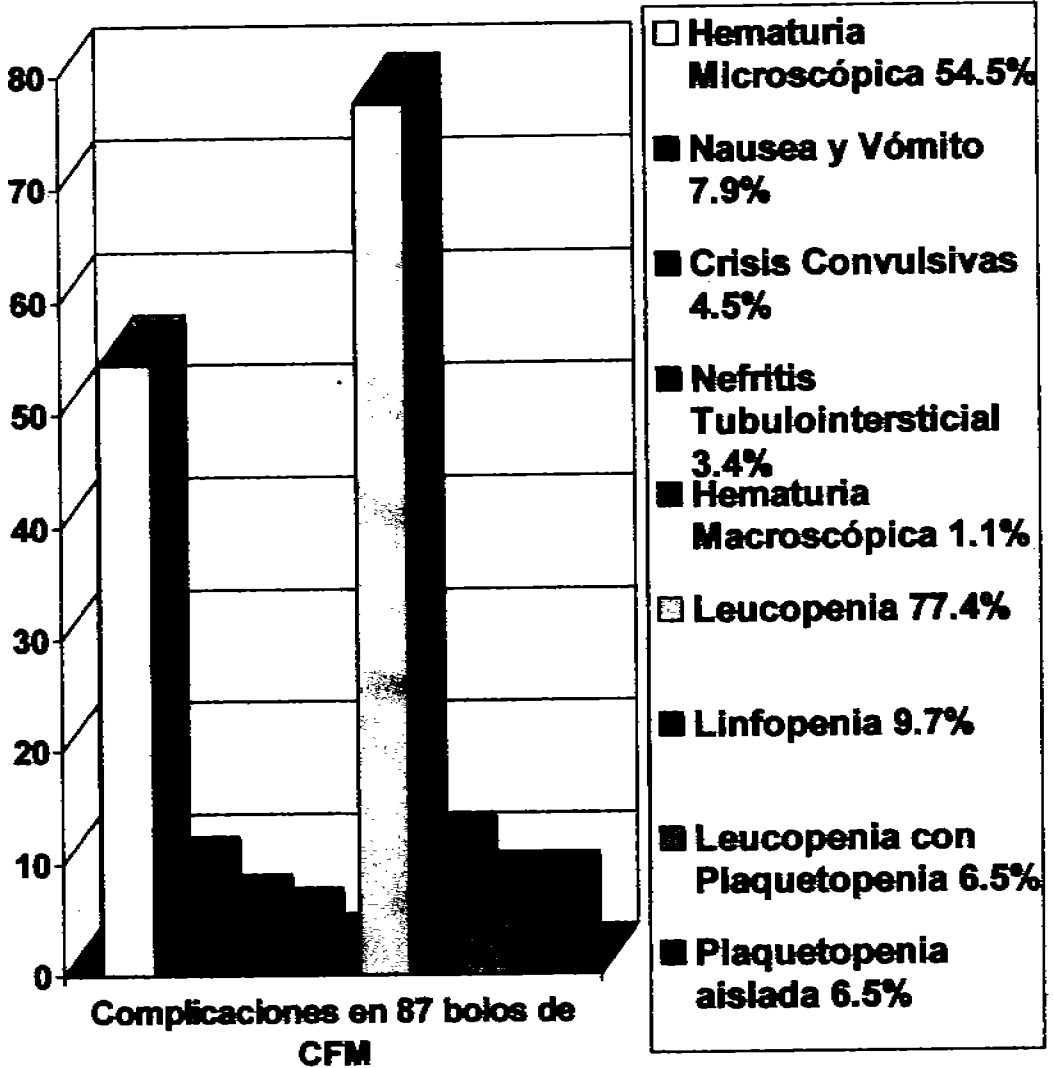


Gráfico 2
DOSIS TOTAL ACUMULADA DE CFM EN EL GRUPO

PACNUMER; LS Means
 Vertical bars denote 0.95 confidence intervals

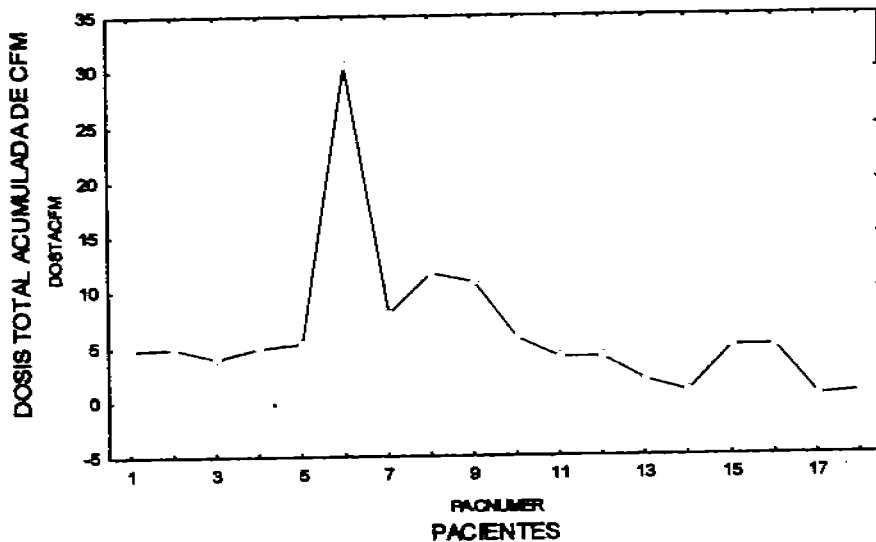


Gráfico 3
TIEMPO DE EXPOSICIÓN A CFM EN EL GRUPO

PACNUMER; LS Means
 Vertical bars denote 0.95 confidence intervals

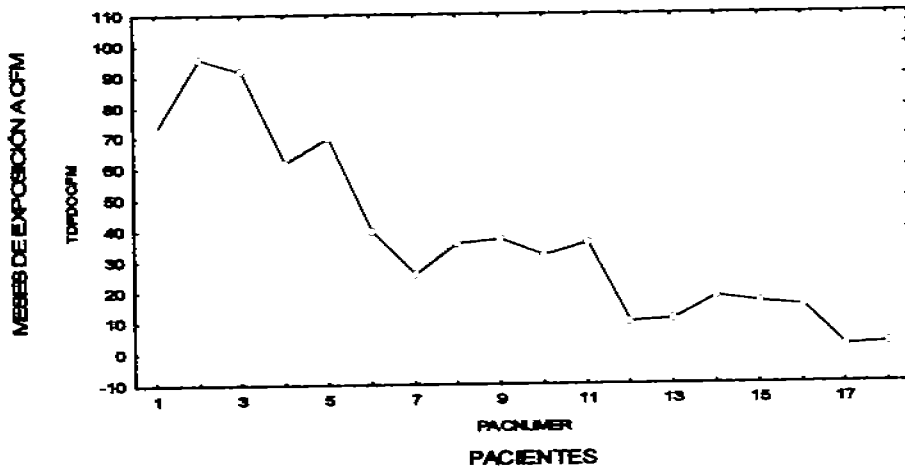


Gráfico 4

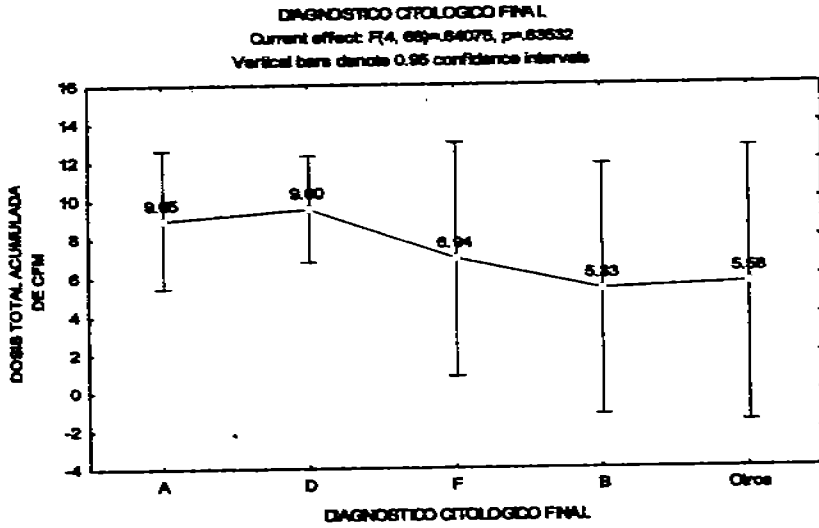


Gráfico 5

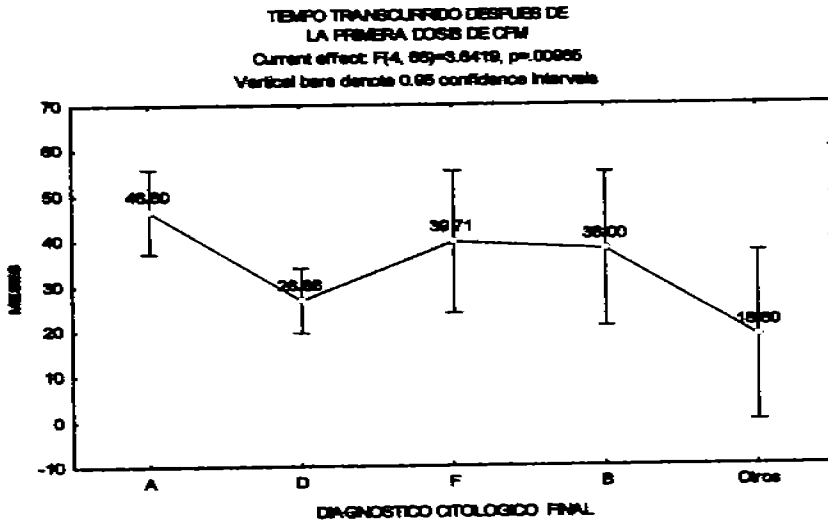


Gráfico 6

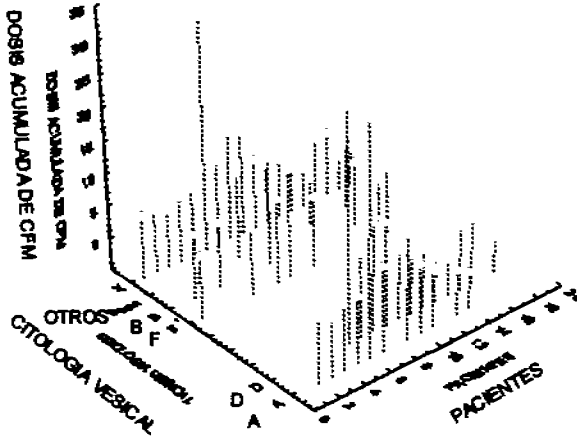
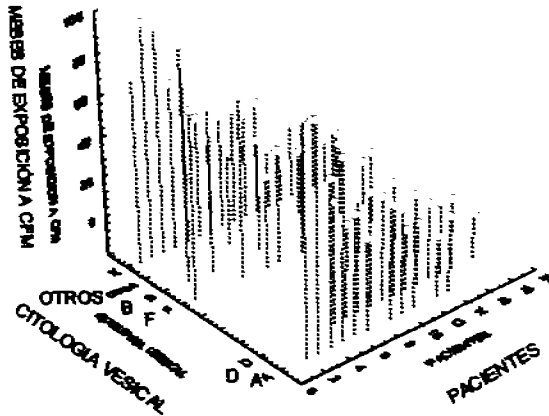


Gráfico 7

CORRELACION PACIENTE vs TIEMPO DE EXPOSICION vs CITOLOGIA VESICAL



APENDICE CITOLOGIA VESICAL

INFORMACION DEL PACIENTE	EDAD	FECHA CITOLOGIA VESICAL	DE UROTEL. PR. OPUN.	DE UROTEL. SUP.	DE UROTEL. PMN.	DE UROTEL. LN.	DIAGNOSTICO DE CITOLOGIA VESICAL	BOB DE CPV	POS. DE CPV	POS. DE CPV	POS. DE CPV	DOS. ACUMULADA CFM	NUMERO DE BOLOS CFM	TIEMPO DE EXPOSICION A CFM
SI	6	18							1	1800				
	6	16	14/03/03	2	2	2	0 INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	2	1000					
	6	16	17/07/03	1	2	0	0 NEGATIVA	3	1000					
	6	16	21/10/03	1	1	0	0 NEGATIVA	4	1000					
	6	16	04/02/04	2	2	0	0 NEGATIVA	5	1000					
	6	16	19/05/04	1	1	2	0 INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	6	1000					
	6	16	23/08/04	1	3	1	1 INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	7	1000					
	6	16	03/12/04	1	1	0	0 NEGATIVA	8	1000					
	6	18						9	1000	33	30.6	9	40	
SI	13	3	03/08/04	3	3	2	0 INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	1	300					
	13	3	08/12/04	1	1	0	0 NEGATIVA	2	450					
	13	3	05/04/05	2	2	2	2 INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	3	550					
	13	3	11/07/05	1	1	2	2 INFLAMACION AGUDA MODERADA INESPECIFICA	4	600	11	1.9	4	11	
SI	14	5	02/02/04	4	2	2	0 INFLAMACION AGUDA LEVE	1	400					
	14	5	22/04/04	1	1	2	0 NEGATIVA	2	330	7	0.73	2	15	
SI	11	17	08/07/02	2	2	2	0 INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	1	1000					
	11	17	02/10/02	0	0	0	0 NEGATIVA	2	1000					
	11	17	13/01/03	2	4	1	0 NEGATIVA	3	1000					
	11	17	09/05/03	2	2	0	0 NEGATIVA	4	1000	12	4	4	35	
SI	12	12	20/09/04	0	0	0	0 NEGATIVA	1	1000					
	12	12	20/12/04	1	1	1	0 NEGATIVA	2	1000					
	12	12	06/04/05	0	0	0	0 NEGATIVA	3	1000					
	12	12	23/08/05	1	1	0	0 NEGATIVA	4	1000	10	4	4	10	
SI	7	11	20/05/03	0	0	0	0 MUESTRA INSUFICIENTE	1	1000					
	7	11	19/08/03	0	0	0	0 FROTIS HEMORRAGICO	2	1000					
	7	11	04/12/04	0	0	0	0 MATERIAL INADECUADO	3	1000					
	7	11	10/03/04	2	1	2	0 INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	4	1000					
	7	11	10/06/04	0	0	0	0 MATERIAL NADECUADO	5	1000					
	7	11	20/09/04	1	1	0	0 NEGATIVA	6	1000					
	7	11	14/12/04	0	0	0	0 NEGATIVA	7	1000					
	7	11	08/04/05	1	1	1	NEGATIVA	8	1000	24	8	8	28	

INI CA SO	NUM ERO PAGI ENT	ED AD	FECHA CITOLOGIA VESICAL	CEL EPIT EL	CEL EPIT EL	CEL CRU PMN	CEL LEU LINF O	DIAGNOSTICO DE CITOLOGIA VESICAL	BOL WE CFM	DOSES CFM	PO SIC A	DOS. ACUM VLADA CFM	NUME RO DE BOLOS CFM	TIEMPO DE EXPOSIC ION A CFM
SI	8	11	09/05/03	1	1	1	0	NEGATIVA	1	600				
	8	11	16/07/03	1	3	0	0	NEGATIVA	2	600				
	8	11	31/10/03	1	1	0	0	NEGATIVA	3	675				
	8	11	04/03/05	1	3	1	0	INFLAMACION AGUDA INESPECIFICA	4	700				
	8	11	30/05/04	0	0	0	0	MATERIAL NO UTIL	5	800				
	8	11	31/08/04	2	2	1	0	NEGATIVA	6	660				
	8	11	30/11/04	1	1	1	0	NEGATIVA	7	660				
	8	11	04/07/05	2	2	0	0	NEGATIVA	8	600	33	11.695	5	36
SI	16	11	28/04/04	0	2	0	0	NEGATIVA	1	1000				
	16	11	04/08/04	2	3	0	0	NEGATIVA	2	1000				
	16	11	10/11/04	0	0	0	0	MATERIAL NO UTIL	3	1000				
	16	11	13/04/05	3	3	2	0	INFLAMACION AGUDA MODERADA INESPECIFICA	4	1000				
	16	11	23/08/05	1	2	2	0	INFLAMACION AGUDA MODERADA INESPECIFICA	5	1000	15	5	5	15
SI	18	4	22/05/05	1	1	0	0	NEGATIVA	1	600	3	0.6	1	3
SI	17	2	25/06/05	2	2	3	0	INFLAMACION AGUDA INESPECIFICA	1	400	2	0.4	1	2
SI	9	14	24/10/02	2	2	0	0	NEGATIVA	1	600				
	9	14	01/02/03	1	1	1	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	2	700				
	9	14	28/04/03	1	3	1	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	3	800				
	9	14	28/07/03	1	3	0	0	NEGATIVA	4	800				
	9	14	31/10/03	2	3	1	0	NEGATIVA	5	700	19	10.882	5	37
SI	15	12	18/03/04	1	1	0	0	NEGATIVA	1	1000				
	15	12	06/07/04	1	1	0	0	NEGATIVA	2	1000				
	15	12	13/12/04	2	2	0	0	NEGATIVA	3	1000				
	15	12	28/02/05	2	2	0	2	INFLAMACION AGUDA INESPECIFICA	4	1000				
	15	12	08/08/05	2	2	0	0	INFLAMACION AGUDA INESPECIFICA	5	1000	16	5	5	16
SI	3	16							1	800				
	3	16							2	1000				
	3	16							3	400				
	3	16							4	800				
	3	16							5	1000				
	3	16	02/05/01	1	1	1	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA						
	3	16	03/08/05	3	3	1	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA			15	4	5	92

INICIA SO ENT	NUMERO PACIENTE	EDAD	FECHA CITOLOGIA VESICAL (CV)	CEL. UROT. EL PR. OFUN.	CEL. UROT. EL. BUP.	CEL. LEU. PMN.	CEL. LEU. LINF. O	DIAGNOSTICO DE CITOLOGIA VESICAL	BOL. DE CFM	DOSIS DE CFM	TEM. PO. DE TX CFM	DOS. ACUM. ULADA CFM	NUMERO DE BOLOS CFM	TIEMPO DE EXPOSICION A CFM
SI	10 11	11	12/11/02	2	2	3	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	1	1300				
	10 11	11	12/03/03	2	3	2	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	2	800				
	10 11	11	10/05/03	2	2	1	0	NEGATIVA	3	780				
	10 11	11	18/08/03	2	1	0	0	NEGATIVA	4	1000				
	10 11	11	13/11/03	0	0	0	0	MATERIAL INADECUADO	5	1000				
	10 11	11	11/02/04	2	2	2	1	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA	6	1000				
	10 11	11	03/08/05	2	2	2	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA			18	5.68	6	32
SI	5 14								1	900				
	5 14								2	900				
	5 14								3	900				
	5 14								4	900				
	5 14								5	900				
	5 14								6	900				
	5 14		02/08/01	0	0	0	0	MATERIAL INADECUADO						
	5 14		03/08/05	2	2	0	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA			21	5.4	6	70
SI	4 14								1	1000				
	4 14								2	1000				
	4 14								3	1000				
	4 14								4	1000				
	4 14								5	1000				
	4 14		25/07/01	1	1	1	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA						
	4 14		03/08/05	2	1	0	0	INFLAMACION AGUDA INESPECIFICA			15	5	5	62
SI	2 16								1	900				
	2 16								2	1000				
	2 16								3	1000				
	2 16								4	1000				
	2 16								5	1000				
	2 16		14/08/01	2	2	2	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA						
	2 16		23/08/01	2	2	2	0	INFLAMACION AGUDA LEVE INESPECIFICA						
	2 16		03/08/05	2	2	1	0	INFLAMACION AGUDA INESPECIFICA			16	4.9	5	96
SI	1 15								1	800				
	1 15								2	1000				
	1 15								3	1000				
	1 15								4	1000				
	1 15								5	1000				
	1 15		03/08/01	0	0	0	0	MATERIAL INADECUADO PARA DIAGNOSTICO			15	4.8	5	73