

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**“ CISTITIS HEMORRÁGICA EN PACIENTES CON LES TRATADOS
CON CICLOFOSFAMIDA SIN PREMEDICACIÓN CON MESNA ”**

T É S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR JOSÉ LUIS MIGUEL REYES

ASESOR DE TESIS: DR ANTONIO CRUZ ESTRADA



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.

AUTOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS MIGUEL REYES

RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.

ASESOR DE TESIS

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

PROFESOR DEL CURSO DE ALTO NIVEL DE POSGRADO CONACYT EN
MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR CÉSAR RIVERA BENITEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALTO NIVEL DE POSGRADO CONACYT
EN MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

Agradecimientos

A Dios por su infinita benevolencia para conmigo, a ti Mamá por todo tu amor, tu paciencia y dedicación, a ti Papá por tus ejemplos aunque no hablamos mucho he aprendido mucho de ti, Eliza también he recibido mucho de ti y sabes que cuentas conmigo. Ceci gracias a ti y toda tu familia eres una parte muy importante en mi vida, aprendí muchas cosas de ti, y no hay un día que no te agradezca, Fer he vivido cosas increíbles, me has ayudado a entender muchas cosas, me has dado una gran fortaleza y he pasado los días más felices contigo, no me arrepentiría jamás de estar contigo. A mis amigos por todo su apoyo, cariño y sentimiento de amistad y a mis Maestros por su paciencia y apoyo en todo momento.

ÍNDICE

Introducción	1
Justificación	4
Objetivos.	6
Material y métodos	7
Definición de las variables	9
Análisis.....	11
Aspectos éticos	12
Resultados.....	13
Discusión.....	16
Conclusión.....	18
Bibliografía.....	19
Anexos.....	20

Introducción

La Ciclofosfamida se ha utilizado durante muchos años como agente quimioterapéutico; aunque, una de sus principales limitantes son los efectos adversos como cistitis hemorrágica, síntomas gastrointestinales, falla ovárica prematura e incremento de la susceptibilidad a infecciones.

El uso de la terapia con Ciclofosfamida es una causa bien establecida de cistitis hemorrágica, tanto en regímenes orales como intravenosos; sin embargo, en las últimas décadas ha habido pocos reportes de esta asociación, debido al uso de ácido Mercaptoetanol sulfónico (MESNA) como protocolo de premedicación a diversas dosis de ciclofosfamida¹.

La Ciclofosfamida es un agente quimioterapéutico, un químico que sustituye los radicales alcali dentro de las moléculas, fue específicamente desarrollado para administración oral, sin embargo, a finales de 1980 se empezó a utilizar por vía intravenosa por lo que su uso actual es predominantemente intravenoso. La Ciclofosfamida es rápidamente absorbida en el intestino, aunque de forma incompleta y con distinta variabilidad entre los individuos; por sí misma es inactiva pero es metabolizada en el hígado en diversos compuestos que presentan las propiedades alquilantes (4-hidroxíciclofosfamida, aldofosfamida, fosforamida y otros). La oxidación de la Ciclofosfamida en 4-hidroxíciclofosfamida es llevada a cabo bajo el control de las enzimas del citocromo P450, tales como CYP2A6, 2B6, 2C19, 2C9, 3 A4 y 3 A5. La alquilación de las bases purinas se cree es el mecanismo de citotoxicidad e inmunosupresión; al inducirse el daño al DNA, los metabolitos de la Ciclofosfamida interfieren con la división celular y, por lo tanto, comprometen las funciones de las células T y B⁷.

La 4-hidroxíciclofosfamida se encuentra en estado de reposo con su tautómero acíclico, aldofosfamida, el cual está enclavado no enzimáticamente en fosforamida y acroleína. La fosforamida es el compuesto terapéuticamente activo y se cree es responsable para la alquilación y unión con DNA, mientras la acroleína es responsable de la toxicidad vesical. Además de depletar los

linfocitos T y B, la Ciclofosfamida también modula la activación de la respuesta de las células T y la producción de anticuerpos²

Al igual que otros compuestos quimioterapéuticos es utilizada en pacientes con nefritis lúpica, la terapia inmunosupresora agresiva con Ciclofosfamida ha mejorado el pronóstico de los órganos principales afectados en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Con base en estudios basados en la efectividad de Ciclofosfamida en Lupus murino, además de estudios anecdóticos en humanos, se iniciaron ensayos clínicos controlados para nefritis lúpica a finales de los años 60, tanto en la Clínica Mayo como en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica. Estos estudios controlados han mostrado que los pulsos con Ciclofosfamida son el tratamiento de elección de pacientes de nefritis proliferativa de moderada a severa. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes sugieren que la combinación de Ciclofosfamida con pulsos de metilprednisolona incrementa su eficacia, no así su toxicidad.

Los regímenes actuales que utilizan Ciclofosfamida incluyen pulsos mensuales, bimensuales y trimestrales a dosis de 1000 mg/m² de superficie corporal.

La terapia ideal para nefritis lúpica debería reducir la mortalidad y la enfermedad renal terminal a largo plazo, inducir respuesta temprana y remisión, prevenir brotes de actividad, tener mínimos efectos adversos y no comprometer la fertilidad. Los ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica en 1986 llevaron al cambio de Ciclofosfamida oral a intravenosa. Dichos ensayos clínicos llevaron al dogma que la Ciclofosfamida intravenosa (IV) es el único agente citotóxico superior a los esteroides como monoterapia en el tratamiento de la nefritis lúpica y a su aceptación general como el standard de tratamiento².

El ácido Mercaptoetanol Sulfónico es un compuesto Thiol que es rápidamente oxidizado en el plasma para formar Dimesna, el principal metabolito. El Dimesna, puesto que es hidrofílico, permanece en el compartimento

intravascular y es rápidamente eliminado por vía renal. En los riñones, Dimesna es reducido en el compuesto libre thiol, MESNA, el cual reacciona químicamente con los metabolitos urotóxicos (acroleína) lo que resulta en detoxificación.

Las tabletas orales de MESNA fueron aprobadas el 21 de Marzo de 2002 por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos de Norteamérica como agente profiláctico para reducir la incidencia de cistitis hemorrágica relacionada con el uso de Ciclofosfamida e Ifosfamida. El uso intravenoso de MESNA fue inicialmente aprobado para la misma indicación en 1988¹³.

Otros medicamentos diferentes a ciclofosfamida en pacientes con Lupus incluyen principalmente micofenolato de mofetilo y azatioprina aunque la evidencia de su efectividad como terapia a largo plazo o bien, como tratamiento inicial de inducción a la remisión esta por confirmarse¹⁴.

Justificación

En el estudio y tratamiento de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con nefritis lúpica en el Hospital General de México, se incluye el uso de Ciclofosfamida como medicamento para inducción a la remisión, de acuerdo a los protocolos recomendados por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, los cuales incluyen regímenes mensuales de 1000 mg/m² de superficie corporal como tratamiento de inducción a la remisión y, dosis bimensuales, trimestrales o cuatrimestrales de 1000mg/m² de superficie corporal como terapéutica de mantenimiento con buenos resultados observados. Sin embargo dados los problemas de índole económico no es posible en la mayoría de los casos el uso de MESNA como premedicación para profilaxis de Cistitis hemorrágica, por lo tanto, el enfoque principal de este estudio será observar la prevalencia de Cistitis hemorrágica en los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, tratados con Ciclofosfamida y sin premedicación con MESNA.

Algunos datos de estudios presentados indican que la presencia de efectos adversos asociados con pulsos de Ciclofosfamida IV es relativamente alta en diversas series de pacientes. La Cistitis hemorrágica es una complicación del uso de quimioterapéuticos, entre otras causas. Su incidencia varía de 10 a 70% y sus manifestaciones van desde la hematuria microscópica e indolora hasta la hemorragia severa a través del tracto urinario, lo cual lleva a la formación de coágulos, con subsecuentes episodios de oclusión intermitentes o permanentes. El amplio rango de la incidencia reportada es atribuible a las diferencias en la definición de cistitis hemorrágica, el grado de sangrado o al tipo de régimen preparativo. La presentación temprana de cistitis hemorrágica ocurre dentro de los primeros dos o tres días después del uso del quimioterapéutico; el desarrollo de cistitis hemorrágica retardada que ocurre semanas a meses después se debe a otros factores como enfermedad de huesped vs injerto en pacientes post/transplante³.

La toxicidad es atribuida a la excreción renal de acroleína un metabolito urotóxico de la ciclofosfamida. El uso de MESNA profiláctico ha sido usado como protocolo estandar para la prevencion de la cistitis hemorrágica. El MESNA (acido mercaptoetanol sulfónico) fue introducido en ensayos clínicos como agente sistémico uroprotector a finales de los años 70 y se ha constituido como la droga de elección para prevenir cistitis hemorrágica⁴. Se ha sugerido que el grupo sulfhidril presente en esta droga, se une a la acroleína dentro del sistema colector urinario y lo detoxifica. Antes de la introducción de MESNA, la incidencia de cistitis hemorrágica era mayor al 68%, con una tasa de mortalidad del 4% para los casos severos. Se ha identificado que el daño urotelial y la hemorragia en cistitis hemorrágica, ocurre por contacto directo con acroleína, lo cual causa edema, ulceración, neovascularización, hemorragia y necrosis.

Grey y colaboradores propusieron algunos criterios para estadificar la severidad de ciclofosfamida causada por oxafosforinas en modelos animales. Para la evaluacion macroscópica, el edema fue considerado severo (3+), cuando se observo líquido en las paredes internas y externas de la vejiga y moderada (2+) cuando se confinaba la mucosa interna.

Sin embargo, estos criterios son insuficientes como parámetros de observación de eventos inflamatorios⁵.

Objetivos.

1. Identificar pacientes con diagnóstico de LES, con actividad lúpica a nivel renal, tratados con Ciclofosfamida y observar la presencia o no de Cistitis hemorrágica secundaria al uso de Ciclofosfamida
2. Identificar factores asociados a desarrollar trastornos hemorragíparos
3. Medir la correlación entre los factores y la cistitis así como el índice de actividad de LES (Mex-SLEDAI)

Material y métodos

Diseño:

Es un estudio observacional y cualitativo basado en la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de la Clínica de Lupus del Servicio de Reumatología del Hospital General de México. Consta de 2 fases, la primera para identificación de los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión y la segunda para la conformación de la Cohorte.

Duración: 2 meses

Población: Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico tratados con ciclofosfamida

Método

Investigación cualitativa con técnica de encuesta a través de la revisión de expedientes.

A través de esto identificamos los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, investigamos si se ha empleado en ellos ciclofosfamida para un análisis posterior de la presencia o no de cistitis hemorrágica, bajo los criterios diagnósticos descritos, esta técnica nos permite obtener datos precisos basados en la historia clínica, la evolución y el momento actual de la enfermedad, así como las complicaciones asociadas a ello, sigue una guía la cual identifica los sujetos a estudiar y además analiza las variables a estudiar.

Tamaño de la muestra de la fase cualitativa

Muestreo por conveniencia. El tamaño de la muestra inicial será de 70 expedientes de pacientes con LES y de acuerdo al criterio de saturación teórica (redundancia de la información) después del análisis de estos primeros 70 cuestionarios se ampliará la misma.

Pacientes

Tamaño de la muestra

70 expedientes de pacientes del servicio de Reumatología del Hospital General de México con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatologists (ACR) en quienes se haya empleado ciclofosfamida.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 16 años y de cualquier sexo que cumplan con los criterios diagnósticos para Lupus Eritematoso Sistémico, con actividad a nivel renal, quienes hayan recibido o estén recibiendo tratamiento con Ciclofosfamida.

Criterios de eliminación

Se eliminarán los cuestionarios incompletos, así como los pacientes con comorbilidades tales como infecciones de repetición, hematuria relacionada a actividad renal, menstruación o bien aquellos quienes tengan uso de anticoagulantes.

Definición de las variables.

Uso de ciclofosfamida

Se define como el uso de la droga alquilante para el tratamiento de la actividad a nivel renal de la enfermedad de acuerdo a los criterios de actividad. Se evalúan los criterios presentes, la dosis, número de dosis, intervalo entre las mismas, tiempo transcurrido entre la aplicación del agente y la aparición de cistitis y la dosis acumulada.

Cistitis hemorrágica

Es la presencia de hematuria macroscópica acompañada de disuria, que ocurre en una fase temprana de 3 a 4 días posterior a la exposición a ciclofosfamida, sin importar la dosis y sin estar relacionada con actividad lúpica o uso de tratamiento anticoagulante.

Actividad renal por LES

Se define como proteinuria mayor de 0.5g/día, eritrocitos por campo mayores o igual a 5, creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl. Se medirá a través de un exámen general de orina, identificando el número de eritrocitos por campo, sedimento activo y creatinina sérica, además de excluir causas infecciosas urinarias.

Guía de encuesta para la fase cualitativa

Estrategia de investigación

Fase I

Se realizará la validación de los cuestionarios a ser utilizados en este estudio, tales como:

1. Diagnóstico de LES
2. Uso de ciclofosfamida, dosis, tiempo de exposición, intervalo entre dosis y dosis acumulada.
3. Análisis del Examen General de Orina
4. Uso de medicamentos relacionados al desarrollo de cistitis hemorrágica

Fase II

Conformación de la cohorte, a todos los expedientes de pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se llevara a cabo el llenado de cuestionarios durante 2 meses, de tal manera que se tendrán todas las mediciones en el momento de completar el cuestionario de revisión de expedientes. En total se analizarán 70 expedientes.

Análisis

Análisis estadístico de la cohorte

Se utilizará estadística descriptiva y pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo al comportamiento de cada variable estudiada. Se realizará un análisis de componentes principales y evaluación de los cuestionarios determinando la presencia de cistitis y las causas relacionadas a ella.

Análisis cualitativo

Como paquete técnico de apoyo para el análisis se utilizara el software SPSS versión 15.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS CUALITATIVO (método comparativo constante)

Siguiendo la propuesta de la teoría fundamentada, cada cuestionario se leerá en varias ocasiones, con el fin de identificar los temas relevantes tanto para pacientes como para médicos. A cada aspecto de las variables estudiadas se le asignará un código de acuerdo a los datos recolectados en el cuestionario; una vez revisado los cuestionarios, se agruparan en familias de códigos, para asociar cada código en un nivel mayor de comprensión. Con cada familia de códigos se construirá una red semántica específica, para representar la trayectoria de la enfermedad de cada individuo.

Este proceso se realizará en varias ocasiones con dos revisores, con experiencia en estudios cualitativos, buscando realizar una triangulación metodológica de la interpretación de los datos.

ASPECTOS ÉTICOS:

El uso de los expedientes a revisar así como la información contenida es estrictamente confidencial y abarcando únicamente los aspectos sujetos de estudio; se mantendrá confidencialidad y se evitará las formas potenciales de difusión de la información.

Resultados

Se revisaron 70 expedientes de la Clínica de Lupus Eritematoso Sistémico del Servicio de Reumatología del Hospital General de México, de los cuales 7 fueron hombres y 63 mujeres, lo cual constituye el 10 y 90% respectivamente. Se eliminaron 30 cuestionarios por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos.

De los expedientes seleccionados, se identificaron 3 casos de cistitis hemorrágica asociada a ciclofosfamida de acuerdo a los criterios clínicos propuestos de los cuales 2 fueron mujeres y 1 hombre con una incidencia del 2.8 y 1.4% respectivamente, con una incidencia total tanto de hombre como de mujeres del 4.2%. Las dosis acumuladas en las que se identificaron los casos fueron de 7g, 13g y 21g y el tiempo promedio de duración del tratamiento fué de 6 meses.

Ninguno de los casos estuvo asociado al uso de otros medicamentos como lo son anticoagulantes orales que pudieran favorecer hemorragia o trastornos en la coagulación. Otros casos de hematuria que se identificaron estuvieron asociados a actividad lúpica por cumplir con los criterios definidos para esta variable y coincidencia de hematuria con el periodo menstrual.

Tabla 1. Incidencia de casos positivos.

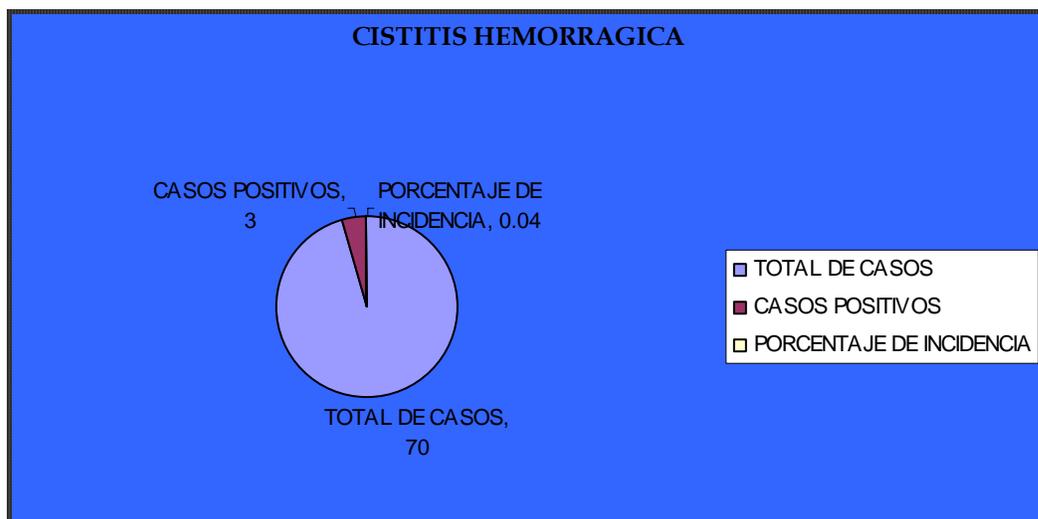
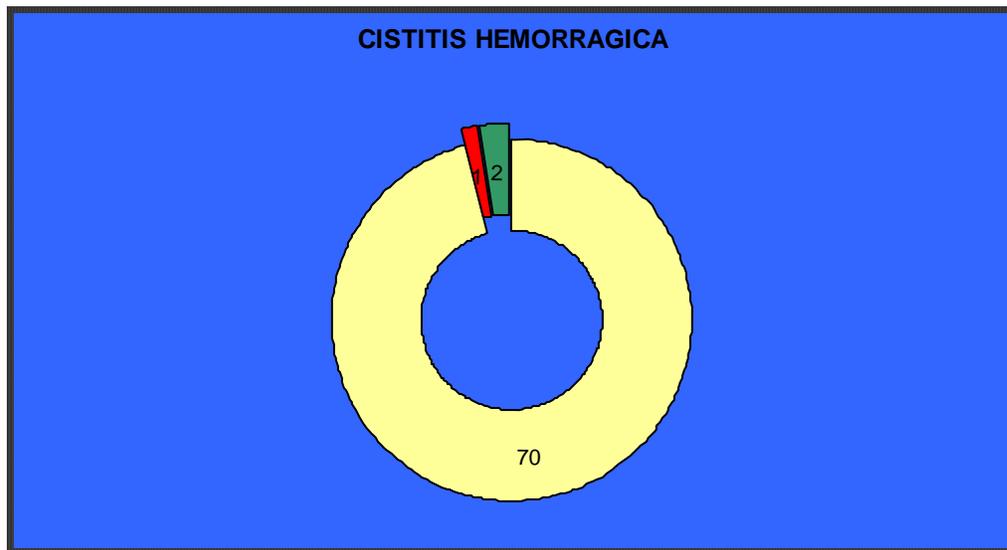


Tabla 2. Casos positivos representados por sexo.



- Hombre
- Mujeres

Tabla 3. Dias postexposición en que ocurrieron los casos positivos.

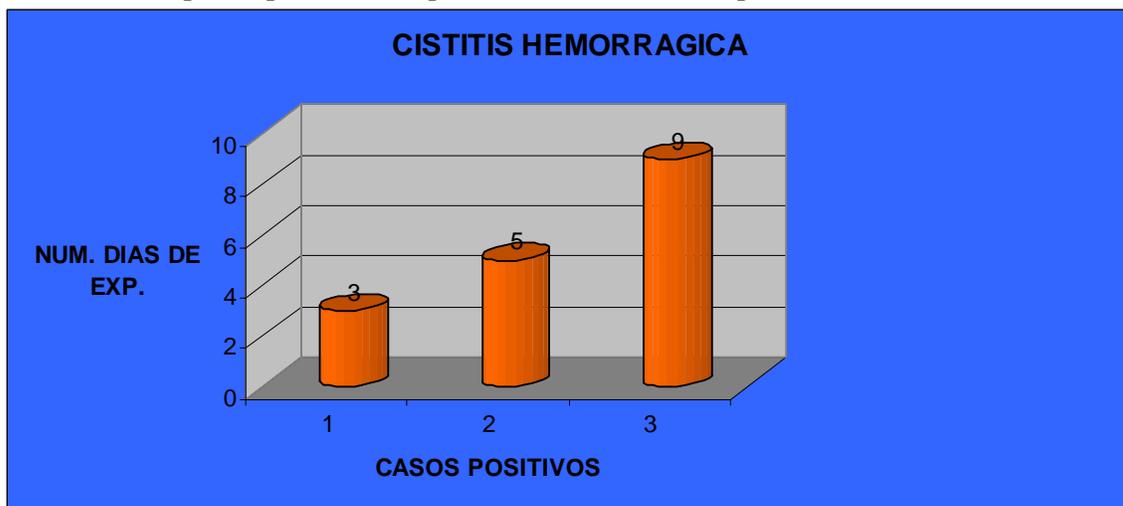
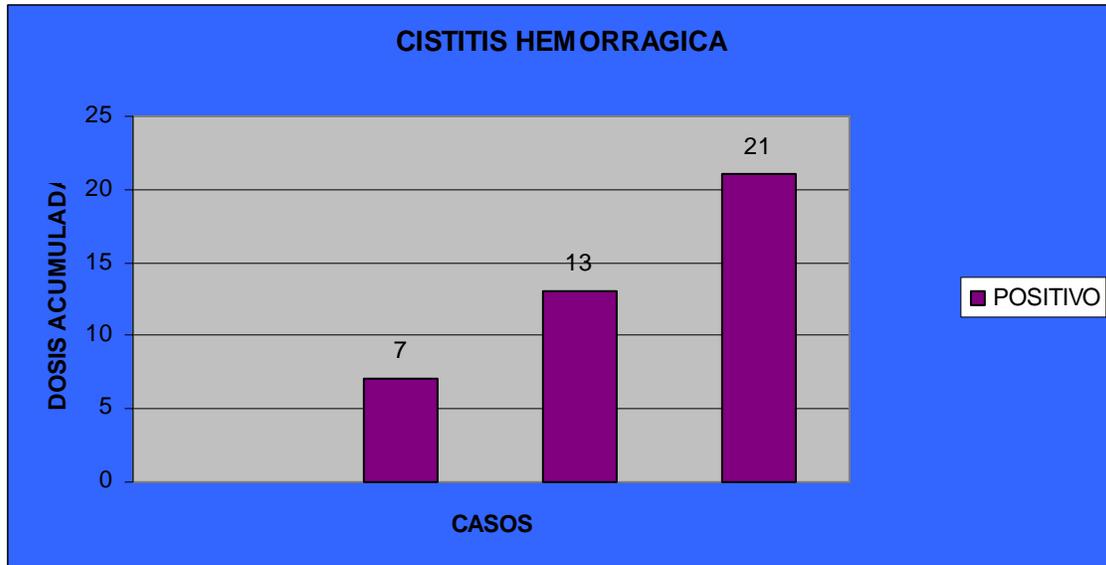


Tabla 4. Dosis acumulada a la cual se presentaron los casos positivos.



Discusión

La Ciclofosfamida continúa siendo el agente de elección tanto para inducción a la remisión, como para terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con actividad renal de moderada a severa.

Aunque la alta incidencia de efectos adversos relacionados con el uso de Ciclofosfamida continúa siendo uno de los principales limitantes para su uso, se mantiene como estándar de tratamiento a pesar del advenimiento de agentes alternativos como micofenolato de mofetilo, los cuales ya se utilizan en casos de falla al tratamiento inicial con ciclofosfamida en nefritis lúpica, no obstante, aún no establecen de forma contundente su utilización como terapéutica de mantenimiento a largo plazo o bien, como agentes de primera línea, por lo que se espera los resultados de estudios controlados que avalen su uso.

De acuerdo a los protocolos actuales que utilizan ciclofosfamida, se ha reportado una incidencia hasta del 60% aún con el uso de MESNA como uroprotector. La toxicidad de ciclofosfamida tiene una amplia variabilidad con respecto a las dosis utilizadas.

En nuestro medio cultural y económico, y en la población estudiada, ciertos factores como la insuficiencia económica evitan el uso de MESNA para profilaxis, por lo que en estos casos la hidratación adecuada es el principal factor de prevención para el desarrollo de complicaciones asociadas a ciclofosfamida. De acuerdo a los resultados, la incidencia es equiparable a los resultados de los protocolos de ciclofosfamida que incluyen MESNA, por tanto en este contexto, dados los resultados observados, no se considera contraindicación para inicio de quimioterapia el no contar con MESNA como profilaxis. Los datos aquí obtenidos no muestran diferencia significativa en comparación a los estudios que identifican incidencia de complicaciones relacionadas a toxicidad urinaria asociando ciclofosfamida con MESNA. En este estudio de revisión de 70 expedientes de pacientes con LES y actividad renal tratados con Ciclofosfamida, se obtuvieron datos que reportan una incidencia total del 4%, lo cual, de acuerdo con diversos estudios controlados, se encuentra dentro de los rangos de

incidencia obtenidos en estas distintas series; por tanto, este estudio muestra que los factores como la adecuada hidratación, puede ser suficiente para evitar el desarrollo de cistitis hemorrágica sin la necesidad del uso profiláctico de MESNA.

Conclusión

La Cistitis Hemorrágica es uno de los principales efectos adversos relacionados al uso de ciclofosfamida, tanto en los regímenes que incluyen MESNA como en los que solamente se utiliza hiperhidratación. El objetivo del estudio fue observar la prevalencia de Cistitis hemorrágica en base a criterios establecidos de hematuria macroscópica asociados a disuria, sin que exista relación a otros factores que favorezcan hematuria como son actividad renal, la cual cursa con eritrocituria, uso de anticoagulantes que favorezcan hemorragia a distintos niveles y presencia de menstruación al momento de la realización del exámen general de orina, así como otras comorbilidades como Diabetes Mellitus que favorecen infecciones urinarias de repetición y por tanto, la presencia de Cistitis.

La incidencia observada en esta serie de 70 pacientes con uso de Ciclofosfamida sin uso de MESNA es similar a los protocolos que si incluyen MESNA como uroprotector. Por lo tanto se deberán considerar otros factores como la dosis acumulada de ciclofosfamida, el intervalo de dosis, tiempo postexposición y, lo más importante, estandarizar criterios clínicos e histopatológicos para determinar de forma mas clara y universal, los grados de afectación por ciclofosfamida; asimismo, es importante realizar el estudio en una población más grande, identificando otros factores que pudieran interrelacionar para establecer, de forma mas precisa, la necesidad del uso de MESNA como agente protector para la aparición de Cistitis Hemorrágica.

Bibliografía.

1. Hu Ruo, et al. Severe hemorrhagic cystitis associated with prolonged oral cyclophosphamide therapy: case report and literature review. *Rheumatol Int.* 2008; 9. In press.
2. Takada K, et al. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001; 10: 154-59.
3. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23; 35-40.
4. Childs R, Sanchez C, Engler H et al. High incidence of adeno- and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 889-93.
5. Alves M, et al. Histological changes in bladders of patients submitted to ifosfamide chemotherapy even with mesna prophylaxis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 59: 643-50.
6. D'angelo S, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: a preliminary safety study. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 393–96.
7. Houssiau F. cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 53-58.
8. Khojasteh, et al. A New Regimen of MESNA (2-Mercaptoethanesulfonate) Effectively Prevents Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis in Bone Marrow Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 596.
9. Cox P. Cyclophosphamide Cystitis-identification of acrolein as the causative agent. *Biochemical Pharmacology* 1979; 28: 2045-49.
10. Wong T, et al. Hemorrhagic Pyelitis, Ureteritis, and Cystitis Secondary to Cyclophosphamide: Case Report and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology* 2000; 76: 223–225.
11. Etlik O, et al. Comparison of the Uroprotective Efficacy of MESNA and HBO Treatments in Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis. *The Journal of Urology* 1997; 158: 2296-99.
12. Klein H, et al. Therapeutic Effects of Single-Push or fractionated injections of cyclophosphamide or ifosfamide combined with mesna. *Cancer Treatment Reviews* (1983) 10 (Supplement A), 83-92.

13. Cohen M, et al, U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summaries: Imatinib Mesylate, Mesna Tablets, and Zoledronic Acid. *The Oncologist* 2002;7:393-400.

14. Houssiau F. Thirty years of Cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus*. 2007; 16: 212-16.

ANEXO 1. Hoja para Recolección de Datos

Nombre: _____ Exp: _____
 Fecha de elaboración _____ Sexo: M F Escolaridad: _____
 Fecha de nacimiento _____
 Domicilio: _____
 Teléfono: _____

Datos basales.

Fecha: _____

1. Tabaquismo

	Si	No	Cigarros/Día	Duración del hábito (años)	Fecha susp.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>

2. Alcoholismo

	Si	No	Cant.(ml/día)	Duración del hábito (años)	Fecha susp.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>

3. Diabetes mellitus

	Si	No	Fecha de diagnóstico
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>

4. HAS

	Si	No	Fecha de diagnóstico
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>

5. EVC

Isquémico	Hemorrágico	Fecha de diagnóstico
<input style="width: 80%;" type="text"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>	<input style="width: 80%;" type="text"/>

6. Sx coronario (Angina/IAM)

	Si	No	Fecha de diagnóstico
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>

7. IRC

	Si	No	Fecha de diagnóstico
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>

8. Dislipidemia

	Si	No	Fecha de diagnóstico
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>

9. Obesidad

	Si	No	Fecha de diagnóstico
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>

10. Exploración física

FR	FC	TA	Talla (mts)	Peso (Kg)	IMC
<input style="width: 80%;" type="text"/>					

11. Laboratorios

Glucosa sérica	Col. Tot.	HDL	TG
<input style="width: 90%;" type="text"/>			

12. EKG

Frecuencia	Ritmo	AQRS	Isquemia	Lesión	Infarto
<input style="width: 90%;" type="text"/>					

13. Lupus eritematoso sistémico

a. Fecha de inicio de la sintomatología

b. Fecha de diagnóstico

c. Historia

Organos con actividad al diagnóstico

Si

1. Ocular	
2. Neuropsiquiátrico	
3. Renal	
4. Pulmonar	
5. Cardiovascular	
6. Vascular periférico	
8. Gastrointestinal	
9. Musculoesquelético	
10. Mucocutáneo	
11. Insuficiencia gonadal prematura	
12. Diabetes (con o sin tratamiento)	
13. Cáncer	
14. Hematológica	
15. Serosas	
16. Articular	
17. Inmunológica	

Datos Actuales.

Fecha: **Tiempo transcurrido:** Años Meses

1. Tabaquismo Si No Cigarros/Día Duración del hábito (años) Fecha susp.

2. Alcoholismo Si No Cant.(ml/día) Duración del hábito (años) Fecha susp.

3. Diabetes mellitus Si No Fecha de diagnóstico

4. HAS Si No Fecha de diagnóstico

5. EVC Isquémico Hemorrágico Fecha de diagnóstico

6. Sx coronario (Angina/IAM) Si No Fecha de diagnóstico

7. IRC Si No Fecha de diagnóstico

8. Dislipidemia Si No Fecha de diagnóstico

9. Obesidad Si No Fecha de diagnóstico

10. Exploración física FR FC TA Talla (mts) Peso (Kg) IMC

11. Laboratorios Glucosa sérica Col. Tot. HDL TG

12. EKG Frecuencia Ritmo AQRS Isquemia Lesión Infarto

7. Cistitis hemorrágica (Por CMF) Si No Fecha de diagnóstico Eritrocitos por campo

Ciclofosfamida: CMF

Organos con actividad actual

Si

1. Ocular	
2. Neuropsiquiátrico	
3. Renal	
4. Pulmonar	
5. Cardiovascular	
6. Vascular periférico	
8. Gastrointestinal	
9. Musculoesquelético	
10. Mucocutáneo	
11. Insuficiencia gonadal prematura	
12. Diabetes (con o sin tratamiento)	
13. Cáncer	
14. Hematológica	
15. Serosas	
16. Articular	
17. Inmunológica	

PUNTAJE MEX-SLEDAI

TRANSTORNOS NEUROLOGICOS	8
RENAL	6
VASCULITIS	4
HEMOLISIS O TROMBOCITOPENIA	3
MIOSITIS	3
ARTRITIS	2
AFECCION MUCOCUTANEA	2
SEROSITIS	2
FIEBRE O FATIGA	1
LEUCOLINFOPENIA	1
TOTAL	

Medicamento	Indicaciones	Fecha de Inicio	Fecha de Suspensión	Duración de tratamiento (días, semanas o bolos mensuales)	Dosis Total acumulada	Dosis promedio mg/día
Metilprednisolona (días de bolo)						
Prednisona						
Ciclofosfamida (bolos mensuales)						
Azatioprina						
Metotrexate (mg/sem)						
Hidroxicloroquina (Plaquenil)						
Cloroquina (Aralen)						
Leflunomida (Arava)						
Micofenolato (Cellcept)						
Biológico (bolos mensuales)						
AINES						