

11257



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.

COMPORTAMIENTO DEL EPITELIO VESICAL POR EL USO DE  
CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
GLOMERULONEFRITIS

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO EN:

NEFROLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. VERONICA SANCHEZ SAAVEDRA



ASESOR: DR. RENE OLALDE CARMONA

MEXICO, D. F.

FEBRERO ~~2004~~  
2005

0346487



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.

**COMPORTAMIENTO DEL EPITELIO VESICAL POR EL USO DE  
CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
GLOMERULONEFRITIS**



**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ**  
**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**



**DR. RENE OJALDE CARMONA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**  
**ASESOR DE TESIS**



**DRA. VERONICA SANCHEZ SAAVEDRA**  
**INVESTIGADOR**



UNIVERSIDAD DE CHILE  
DIVISION DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA  
SANTO TOMAS, CHILE.

## INDICE

Resumen .....	1
Introducción .....	5
Material y Métodos .....	9
Resultados .....	12
Discusión .....	14
Conclusión .....	17
Bibliografía .....	18
Cuadro 1, Edad, Sexo y Diagnóstico Clínico e Histopatológico.....	23
Cuadro 2, Dosis Total de Ciclofosfamida y Duración del Tratamiento	24
Cuadro 3, Diagnóstico Citológico .....	25
Gráfica 1 .....	26
Gráfica 2 .....	27
Gráfica 3 .....	28
Gráfica 4 .....	29
Gráfica 5 .....	30
Gráfica 6 .....	31

## **COMPORTAMIENTO DEL EPITELIO VESICAL POR EL USO DE CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON GLOMERULONEFRITIS**

### **RESUMEN.**

**Introducción:** El empleo de ciclofosfamida (CFM) en nefrología radica en limitar la proliferación celular, prevenir la progresión del daño renal y disminuir la dosis de esteroide; sin embargo exposiciones prolongadas y dosis acumuladas de CFM lleva al desarrollo de cáncer de vejiga. El objetivo de este estudio es establecer el comportamiento del epitelio vesical sujeto a la dosis, tiempo de administración y utilidad de medidas preventivas.

**Material y métodos:** Sitio Servicio de Nefrología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, tiempo de mayo de 2002 a junio de 2003. Se tomaron pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Glomerulonefritis crónica que se trataron con CFM. Se tomo orina para uroanálisis, urocultivo y citología vesical procesada por citopatologo. Se busco cambios citológicos sujetos a dosis total de CFM y tiempo transcurrido posterior a la primera dosis.

**Resultados:** 6 pacientes. La dosis total de CFM fue de  $3.87 \pm 3.06$ gr, en un tiempo de tratamiento mínimo de 3 meses y máximo de 9. Los pacientes 2, 3 y

4 reportaron procesos inflamatorios agudos inespecíficos y el paciente 3 presento cambios benignos secundarios a la quimioterapia sin haber progresión hasta el momento. No se encontró relación entre dosis total de CFM, tiempo transcurrido y cambios citológicos.

**Discusión:** Realizar citologías urinarias periódicas detecta de forma temprana cambios en el epitelio vesical provocados por dosis elevadas y tratamientos prolongados con CFM como el cancer, manifestados en nuestros pacientes, sin embargo no se demostró asociación estadística factible por el número de casos y tiempo de corte del estudio, pero los cambios existen.

**Palabras clave:** Ciclofosfamida (CFM), glomerulonefritis crónica, citología urinaria.

# **BEHAVIOR OF BLADDER EPITHELIUM BY THE USE OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS PEDIATRICS WITH GLOMERULONEPHRITIS**

## **SUMMARY.**

**Introduction:** The cyclophosphamide use of (CFM) in nephrology is in limiting the cellular proliferation, preventing the progression with the renal damage and to diminish the dose of steroid; exhibitions nevertheless prolonged and accumulated dose of CFM take to the development of bladder cancer. The objective of this study is to establish the behavior of bladder epithelium subject to the dose, time of administration and utility of preventive measures.

**Material and methods:** Site Pediatric Nephrology Department of CMN 20 of November, time of May of 2002 to June of 2003. Smaller patients took themselves from 15 years with diagnosis of chronic Glomerulonephritis that were dealt with CFM. Volume tinkles for uroanalysis, uroculture and bladder cytology processed by citopathologist. I look for subject cytological changes total dose of CFM and time passed later to the first dose.

**Results:** 6 patients. The total dose of 3,87 CFM was of  $\pm 3.06\text{gr}$ , in a time of minimum treatment of 3 months and maximum of 9. Patients 2, 3 and 4 reported inflammatory processes acute inespecifics and patient 3 present secondary benign changes to the chemotherapy without having progression until the moment. Was not relation between total dose of CFM, passed time and cytological changes.

**Discussion:** To make periodic urine cytology detects of early form changes in bladder epithelium caused by high doses and treatments prolonged with CFM like cancer, declared in our patients, nevertheless did not demonstrate to feasible statistical association by the number of cases and time of cut of the study, but the changes exist.

**Key words:** Ciclophosphamide (CFM), chronic glomerulonephritis, urine cytology.



# **COMPORTAMIENTO DEL EPITELIO VESICAL POR EL USO DE CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON GLOMERULONEFRITIS**

## **INTRODUCCION.**

La ciclofosfamida un agente alquilante de amplio uso clínico, es componente esencial de numerosos regimenes de quimioterapia; también utilizado para tratar desordenes no neoplasicos, como enfermedades autoinmunes, incluidas algunas glomerulonefritis (1-5).

En nefrología la utilidad de CFM radica en limitar la proliferación celular renal, prevenir la progresión del daño renal y disminuir la dosis de esteroides con resultados favorables, como lo acreditan la Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie (APN) (6), R. Faedda y col. (7), Gandhi y Thomas (8), Lehman, Thomas y col. (9). Los pacientes que reciben CFM requieren una terapia de esteroides a dosis pequeñas, ambos disminuyen la progresión del daño renal. Por lo tanto un intensivo regimen inmunosupresor que combine esteroides y agentes alquilantes por tiempo prolongado, es eficaz para inducir remision y prevenir la progresion de enfermedad renal terminal en pacientes con glomerulonefritis (10-13).

Sin embargo los efectos tóxicos por su uso se mantienen y de entre ellos destaca la presencia de cancer vesical (2-4,13-16). Desde fines de 1970 fue evidente que la CFM causa neoplasias en el epitelio de la vejiga; en 1971 fueron reportados los dos primeros casos por Worth (5,17-19). Fairchild y col. encontraron un incremento de 9 veces más la incidencia de cancer de vejiga en pacientes con tratamiento de CFM, comparado con pacientes tratados con otros agentes quimioterápicos (2,5,18,20). Diversos estudios señalan que una dosis mínima de 3.8 gr de CFM y su administración prolongada llevan al desarrollo de neoplasias de vejiga (2,5,13,16,19,21). El tiempo promedio en que se presenta la neoplasia después de la primera aplicación de CFM es de 6.5 años, aunque el rango va de 1 a 23 años (4,5). El riesgo de desarrollar cancer de vejiga se ve incrementado cuando el paciente ha presentado cistitis hemorrágica provocada por CFM (2-5,17-20). Los mecanismos no son muy claros, sin embargo la acroleína es considerada el principal agente promotor. Cox plantea que el agente alquilante en la orina interfiere con la transcripción de los ácidos nucleicos, incrementando la probabilidad de cambios carcinogénicos en el material genético. Además es causa de inmunodeficiencia la cual disminuye la vigilancia celular y permite el desarrollo de displasias y tumores (2,3,5,19,21). El carcinoma de células transicionales es el tipo histológico más común de cáncer de vejiga que se ha reportado (5, 14,18-22).

Los estudios muestran que el cáncer de vejiga también se manifiesta en los pacientes no neoplásicos (2,3,5,17-19,21).

Ortiz y col. reportan el caso de una paciente con glomerulonefritis proliferativa difusa, que desarrolló cáncer de vejiga de células transicionales, 19 años después de haber recibido 14gr de CFM (21). Fernandez y col. presentaron 12 casos de cáncer de vejiga asociados a CFM, el rango del tratamiento fue de 2 a 12 años, el lapso en que se detectó el cáncer fue de 4 a 16 años (promedio 10.4 años), y el tipo histológico para todos los casos fue carcinoma de células transicionales (5). Thrasher y col. reportan dos casos con nefropatía lúpica que desarrollaron leiomioma de vejiga después de una terapia con CFM, a dosis de 100 a 150mg día durante un periodo de tratamiento de 9 años, 6 meses y 7 años fue el tiempo en que se presentó el leiomioma (17).

Como vemos el cáncer de vejiga es detectado después de terminar una terapia prolongada de CFM. En niños y en nuestro medio la experiencia es mínima.

El presente estudio es continuación de uno realizado en el Servicio de Nefrología pediátrica del CMN "20 de noviembre" (23). En esta etapa de control y seguimiento, el objetivo es establecer el comportamiento del epitelio

vesical sujeto a la dosis, al tiempo de administración y a la utilidad de las medidas preventivas practicadas.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo, llevado a cabo en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), durante los meses de mayo de 2002 a junio de 2003.

Se tomaron pacientes menores de 15 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de glomerulonefritis crónica, y a los cuales se administró CFM en bolos intravenosos cada tres meses.

Fueron eliminados los pacientes que abandonaron el tratamiento y que presentaron proceso infeccioso.

Los pacientes aceptados fueron hospitalizados trimestralmente un día previo a la terapia de CFM, se tomaron exámenes de laboratorio, biometría hemática completa, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, electrolitos séricos, uroanálisis y urocultivo como parte de su valoración integral. Desde su ingreso y durante su estancia los pacientes se hidrataron vía oral a dosis de 1500ml/m<sup>2</sup>SC/día. La premedicación consistió en solución glucosada al 5% 10ml/kg/do por 30 minutos, paracetamol 500mg (dosis única), difenhidramina 5mg/kg/do, ondansetron 0.3mg/kg/día y se continuó la infusión de estos 2

últimos cada 8hrs por 24hrs. La CFM se administro en dosis de 500mcg a 1gr/m<sup>2</sup>SC diluida en glucosa al 5%, a una concentración máxima de 20-25mg/ml con un tiempo de infusión de 60min, se ajusto la dosis a niños con leucopenia, linfopenia, trombocitopenia o creatinina sérica mayor de 2g/dl, se continuo con hidratación vía parenteral a 2000 ml/m<sup>2</sup>SC/día por 12hrs al final de la aplicación de CFM; para corroborar un estado de hidratación adecuado se monitoreo mucosa oral, presión arterial y volúmenes urinarios mayores de 80ml/m<sup>2</sup>SC/hora, de presentar vómito se hicieron reposiciones al 100% vía parenteral con solución Hartman, para detectar la presencia de hematuria macroscópica se realizaron monitoreos seriados de la diuresis. Para determinar la citología vesical les fue recolectada la primera orina de la mañana, tomando un volumen mínimo de 30ml utilizando la técnica de chorro medio, que se fijo en alcohol del 96. Se tomo muestra basal (dosis y tiempo cero de tratamiento) previo a recibir el primer bolo de CFM, siguiendo el mismo procedimiento en cada pulso trimestral.

La orina recolectada se proceso en el área de citologías por el personal del servicio de patología, que empleo técnicas de centrifugado y fijación de la muestra, colorantes como Hematoxilina y Eosina (H.E.) y verde E-A para ser vistas al microscópio de luz. Se consideró para lectura de cada muestra el

reporte en cruces, de células transicionales profundas y superficiales como parte normal del epitelio vesical, la presencia de células polimorfonucleares y eritrocitos como proceso inflamatorio y, la existencia de células displásicas que morfológicamente son pequeñas con núcleo hipercromático y una proporción mayor de núcleo-citoplasma.

Los resultados fueron procesados y analizados por el método estadístico de frecuencias, varianza de un factor (ANOVA) y el análisis de varianza no paramétrico con el test de Kruskal-Wallis.

## **RESULTADOS.**

Se estudiaron 8 pacientes y 6 cumplieron con los criterios de inclusión con edad promedio de  $10.66 \pm 3.2$ ; 2 del sexo masculino (33%) y 4 del sexo femenino (67%), con diagnóstico clínico de síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente en 50% de los pacientes, y nefropatía lúpica en 50%; la variedad histológica correspondió 50% (3 pacientes) para glomerulonefritis proliferativa mesangial, 16.6% (1 paciente) para glomerulonefritis de cambios mínimos y 33% (2 pacientes) no contaron con biopsia, por ser esta incompleta para un diagnóstico histológico (cuadro 1).

La dosis total de ciclofosfamida fue de  $3.87 \pm 3.06$  gramos, es importante aclarar que se incluyeron 3 pacientes que recibieron previamente CFM oral (pacientes 2, 3 y 5) de forma irregular, a  $2\text{mg/kg/día}$  por un tiempo menor a 12 semanas, motivo que no interfirió para su inclusión al estudio; el tiempo de tratamiento intravenoso transcurrido desde la primera dosis hasta el momento del estudio fue mínimo 3 meses y máximo 9 (cuadro 2).

El cuadro 3 muestra el concentrado de los diagnósticos citológicos urinarios. Observamos que el paciente 1 presentó en la citología basal proceso inflamatorio agudo inespecífico (PIAI) (gráfica 1). El paciente 2 recibió 5.2gr



de CFM vía oral y con el primer bolo intravenoso de 1.6gr CFM reporto proceso inflamatorio agudo inespecífico (grafica 2). Al paciente 3 se le suministro 5.9gr de CFM vía oral y con el primer bolo intravenoso de 600mg de CFM revelo cambios celulares benignos secundarios a la quimioterapia, mismos que no progresaron (grafica 3). El paciente 4 en la citología basal reporto PIAI que persistió con el primer bolo de CFM de 1.3gr (grafica 4). El paciente 5 recibió 7.4gr de CFM vía oral, presentando una citología basal normal, y con el primer bolo intravenoso de 600mg el resultado fue el mismo (grafica 5). El paciente 6 en la citología basal y con la aplicación del primer bolo intravenoso de 1gr de CFM, no presento elementos suficientes para un diagnóstico citológico (grafica 6).

Ninguno de nuestros pacientes presento cistitis hemorrágica como factor de riesgo en la presencia de cáncer vesical.

Se presentó náusea y vómito en 50% de los casos y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en 50% (cuadro 2).

## **DISCUSION.**

La CFM produce daño a la vejiga por el contacto entre la acroleína y el uroepitelio. Ocasiona irritación e inflamación de la mucosa, edema, descamación del epitelio e infiltrado inflamatorio; histológicamente observados dentro de las siguientes 4 horas de administrada la droga y progresa por más de 36. Posteriormente inicia una cicatrización con evidencia de hiperplasia de la mucosa y una extraña proliferación papilar, incrementando el riesgo de mutaciones celulares (1,4,5,19,20,24).

En nuestro estudio como en la literatura, los pacientes 2, 3 y 4 presentaron cambios inflamatorios agudos inespecíficos (PIAI) con la aplicación de CFM, que son procesos indefinidos, sin embargo sí la exposición se repite, el daño al uroepitelio será progresivo e irreversible.

Observamos también que los pacientes 1 y 4 sin recibir CFM presentaron PIAI. La posible causa de estos cambios es el diagnóstico clínico de los pacientes que cursa con un proceso inflamatorio ya que por clínica y laboratorio descartamos infección.

El paciente 3 manifestó cambios celulares benignos con dosis acumulada de 6.5gr de CFM sin progresión hasta el momento. La literatura nos dice que son células pequeñas con núcleo hiper cromático y mayor proporción núcleo-citoplasma (1,16,19,24). No se conoce la dosis ni el tiempo exacto en que se inician estos cambios pero, existen reportes de cancer vesical con una dosis mínima 3.8gr de CFM y un tiempo promedio de aparición de 6.5 años desde de la primera aplicación (4,5,21). Radis y col., Ortiz y col y Thrasher y col. han demostrado que dosis elevadas y tratamientos prolongados con CFM desarrollan cáncer vesical (5,17,21).

Las medidas preventivas que tomamos fueron, hospitalización del paciente para su vigilancia, ajuste de la dosis de CFM y una adecuada hidratación que mantuviera volúmenes urinario mayores de 80ml/m<sup>2</sup>SC/hora, para disminuir el tiempo de contacto entre el uroepitelio y la acroleína con el fin de contrarrestar y/o evitar la progresión de la lesión. Así lo señala la literatura (2,3,5,18-20,24,25).

En el presente trabajo el escaso número de pacientes y el tiempo de corte del estudio no permitió realizar un método estadístico, pero la toxicidad de CFM al epitelio vesical esta comprobada, y será mayor conforme incremente la

dosis y el tiempo de exposición; recordando que el tratamiento de nuestros pacientes aún no finaliza y que además permanece latente el desarrollo de efectos tóxicos aún después de terminada la terapia.

El 50% de nuestros pacientes presentaron náusea y vómito, prácticamente coincidimos con la literatura que refiere 65 a 70% de los casos. Son síntomas gastrointestinales comunes y relacionados con la dosis de CFM (>50 mg/kg) que se manifiestan de 9 a 18 horas después de iniciada la terapia. La náusea y vómito no son secundarios a la toxicidad de CFM sobre la mucosa gastrointestinal, pero sí por estimulación directa de quimiorreceptores en el sistema nervioso central (2-4,13).

La literatura menciona como raro el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, no para nuestro estudio ya que la incidencia fue del 50% de los casos y se caracterizó por crisis convulsivas e hiponatremia. Existe un efecto directo de CFM sobre el túbulo renal, que lleva al paciente a un estado de excreción inadecuada de agua y por consecuencia a una intoxicación hídrica con la posibilidad de presentar hiponatremia, crisis convulsivas e incluso la muerte (2,13,20).

## **CONCLUSION.**

Los cambios observados en nuestros pacientes por el uso de CFM no fueron específicos ni sugerentes de procesos tumorales, pero tampoco son de normalidad y aunque no llenan criterios de malignidad el tratamiento no ha terminado y deberán ser vigilados aún después de haber cumplido con este.

No fue posible establecer una asociación estadística de los cambios citológicos con la dosis y el tiempo de exposición a CFM, pero nuestros resultados si nos permiten establecer factores de riesgo para el futuro que obliga a continuar su vigilancia y acentuar las medidas preventivas.

La dosis total recibida y el tiempo de exposición a CFM son factores que predisponen al uroepitelio a desarrollar cáncer vesical, por lo tanto serán vitales las medidas preventivas que se lleven a cabo para disminuir y/o evitar los efectos tóxicos de la droga. Así recomendamos realizar citologías urinarias periódicas para detectar de forma temprana toxicidad vesical.

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Goodman GG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica: fármacos antineoplásicos. 9ª ed. México: McGraw-Hill; 1996. p. 1171-1235.
- 2.- Lucy H. Fraiser, Sarathchandra Kanekal and James P. Kehrer. Cyclophosphamide toxicity. *Drugs* 1991; 42(5): 781-95.
- 3.- Silvis NG. Systemic dermatologic therapy. *Dermatologic Clinics* 2001 Ene; 19 (1): 192-205.
- 4.- Fox LP, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatologic Clinics* 2000 Jul; 18(3): 280-91.
- 5.- Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ. Cyclophosphamide associated bladder cancer – a highly aggressive disease: análisis of 12 cases. *The Journal of Urology* 1996 Dic; 156: 1931-33.

- 6.- Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Müller-Wiefel DE. Unfavorable response to ciclophosphamide in steroid – dependent nephrotic síndrome. *Pediatric Nephrology* 2000; 14:772-75.
  
- 7.- Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67: 59-65.
  
- 8.- Gandhi R, C. Thomas. Ciclophosphamide pulse therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephron* 1990; 55: 444.
  
- 9.- Lehman, Thomas JA, Onel, Karen. Intermittent intravenous ciclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index childhood systemic lupus erythematosus. *The Journal of Pediatrics* 2000 Feb; 136(2): 243-47.
  
- 10.- Mok CC, Kwan Ho CT, Sui YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS y col. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two ciclophosphamide – containing regimens. *American Journal of Kidney Diseases* 2001 Agos; 38(2): 1020-27.

- 11.- Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Ciclofosfamide farmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney International* 2002; 61: 1495-1501.
- 12.- Jindal K, West M, Bear R, Goldstein M. Long-term benefits of therapy with ciclofosfamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *American Journal of Kidney Diseases* 1992 Ene; 19(1): 61-7.
- 13.- Ortmann RA, Klippel JH. Update on ciclofosfamide for systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2000 May; 26(2): 1203-16.
- 14.- Lee R, Droller MJ. Superficial bladder cancer: new strategies in diagnosis and treatment. *Urology Clinics of North America* 2000 Feb; 27(1): 1-17.
- 15.- Gossman J. Ciclofosfamide induced bladder cancer. *Annals of Internal Medicine* 1997 Ene; 126(1): 86.



- 16.- López BA. Uropathology surgical craft: Bladder neck reconstruction in children. *Urology Clinics of North America* 1999 Agos; 26(3): 535-55.
- 17.- Thrasher JB, Miller GJ, Wettlaufer JN. Bladder leiomyosarcoma following ciclophosphamide therapy for lupus nephritis. *The Journal Urology* 1990 Ene; 143: 119-121.
- 18.- Cannon J, Linke CA, Cos LR. Ciclophosphamide – associated carcinoma of urothelium: modalities for prevention. *Urology* 1991 Nov; 38(5): 413-16.
- 19.- Levine LA, Richie JP. Urological complication of ciclophosphamide. *The Journal of Urology* 1989; 141: 1062-69.
- 20.- Stillwell TJ, Benson RC. Ciclophosphamide – induced hemorrhagic cystitis. *Mayo Clinic* 1988; 61: 451-57.
- 21.- Ortiz A, Parra GE, Costa AG, Egado J. Bladder cancer after ciclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Nephron* 1992; 60: 378-79.

22.- Roth BJ. Ifosfamide in the treatment of bladder cancer. *Seminars in Oncology* 1996 Jun; 23(3): 50-55.

23.- Olalde CR, Melendez VM, Sánchez SV, Gonzalez de Cosio MA, Vazquez-Garcia MJ. Citología vesical en niños con glomerulonefritis crónica tratados con ciclofosfamida. En prensa, *Revista Mexicana de Nefrología* 2003.

24.- Devries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: a review. *The Journal of Urology* 1990 Ene; 143: 1-9.

25.-Dixon WR. Cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *The Journal of Urology* 1990 Jun; 161:1747.

<b>CUADRO 1.- EDAD, SEXO Y DIAGNOSTICO CLINICO E HISTOPATOLOGICO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS</b>				
<b>PACIENTE</b>	<b>EDAD AÑOS</b>	<b>SEXO F/M</b>	<b>DIAGNOSTICO CLINICO</b>	<b>BIOPSIA RENAL VARIEDAD HISTOLOGICA</b>
1	14	F	Síndrome nefrótico corticorresistente	Glomerulonefritis (GMN) proliferativa mesangial
2	14	M	Nefropatía lúpica	Biopsia incompleta
3	11	F	Nefropatía lúpica	Biopsia incompleta
4	8	F	Síndrome nefrótico corticodpendiente	GMN de cambios mínimos
5	8	F	Nefropatía lúpica	GMN proliferativa mesangial
6	9	M	Síndrome nefrótico corticorresistente	GMN proliferativa mesangial

**CUADRO 2.- DOSIS TOTAL DE CICLOFOSFAMIDA ADMINISTRADA Y DURACION DEL TRATAMIENTO**

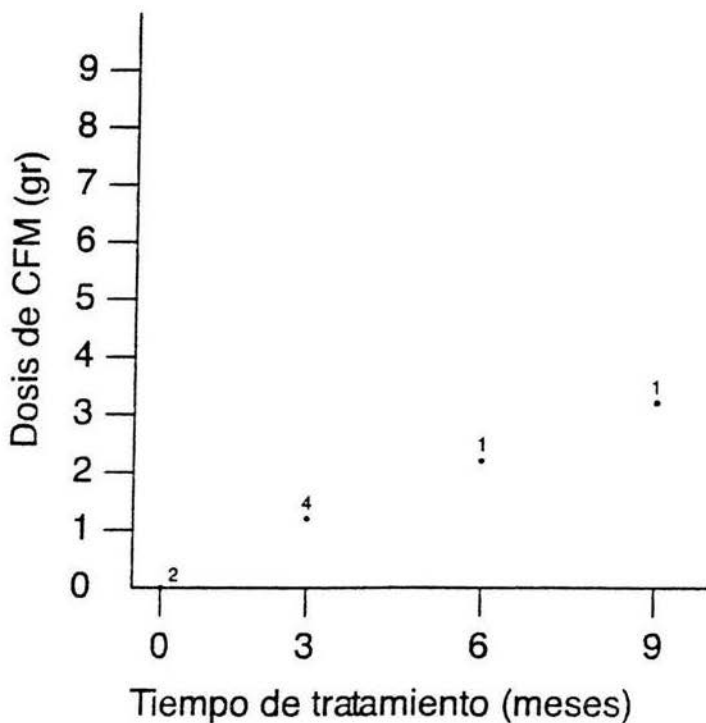
PACIENTE	EDAD AÑOS	SEXO F/M	DOSIS TOTAL DE CICLOFOSFAMIDA (GRAMOS)	TIEMPO TRANSCURRIDO POST. A LA 1ª DOSIS, (MESES)	SINTOMAS DURANTE SU ADMINISTRACION	SINTOMATOLOGIA ACTUAL
1	14	F	3.3	9	Nausea y vomito en 1 ocasión	---
2	14	M	7.8	7.5	Crisis convulsivas en 2 ocasiones	---
3	11	F	7.2	8.5	Nausea y vomito en 1 ocasión	---
4	8	F	1.9	6	Crisis convulsivas en 1 ocasión	---
5	8	F	8	5	----	---
6	9	M	1	3	----	---

CUADRO 3 .- DIAGNOSTICO CITOLOGICO

PACIENTE	EDAD EN AÑOS	SEXO F/M	CITOLOGIA				DIAGNOSTICO CITOLOGICO	VALOR DE "P"	DTA DE CFM gr	MUESTRA NUMERO	OBSERVACIONES
			C. TRANSICION. PROFUNDAS	C. TRANSICION SUPERFICIALES	POLIMORFO-NUCLEARES	CELULAS SANGUINEAS					
1	14	F	XX	XX	XX	X	Proceso inflamatorio agudo inespecifico	No valorable	0	1	
			---	---	---	---	Sin elementos para un diagnóstico	No valorable	1.3	2	
			X	XXX	X	---	Frotis Normal	No valorable	2.3	3	
			XX	XX	---	---	Frotis Normal	No valorable	3.3	4	Nausea y vomito
2	14	M	---	---	---	---	Frotis Normal	No valorable	5.2	1	Crisis convulsivas Hiponatremia
			XX	XX	XX	---	Proceso inflamatorio agudo inespecifico	No valorable	6.8	2	
			X	XX	---	---	Frotis Normal	No valorable	7.8	3	Crisis convulsivas Hiponatremia
3	11	F	XX	XX	---	---	Frotis Normal	No valorable	5.9	1	Nausea y vomito
			---	---	---	---	Cambios celulares benignos asociados a la quimioterapia	No valorable	6.5	2	Fenómenos degenerativos: Cel. grandes binucleadas, Cel. pequeñas c/nucleos hiperchrom.
			X	XXX	X	---	Proceso inflamatorio agudo inespecifico	No valorable	7.2	3	
4	8	F	XX	XX	XXX	X	Proceso inflamatorio agudo inespecifico	No valorable	0	1	Crisis convulsivas Hiponatremia
			XX	XXX	XX	---	Proceso inflamatorio agudo inespecifico	No valorable	1.3	2	
			XX	XX	X	---	Frotis Normal	No valorable	1.9	3	
5	8	F	X	---	---	---	Frotis Normal	No valorable	7.4	1	
			X	XXX	---	---	Frotis Normal	No valorable	8	2	
6	9	M	---	---	---	---	Sin elementos para un diagnóstico	No valorable	0	1	
			---	---	---	---	Sin elementos para un diagnóstico	No valorable	1	2	

DTA = dosis total acumulada

## GRAFICA No. 1



Comportamiento del epitelio vesical comparando tiempo y dosis de tratamiento

0= Basal: Dosis y tiempo cero de tratamiento

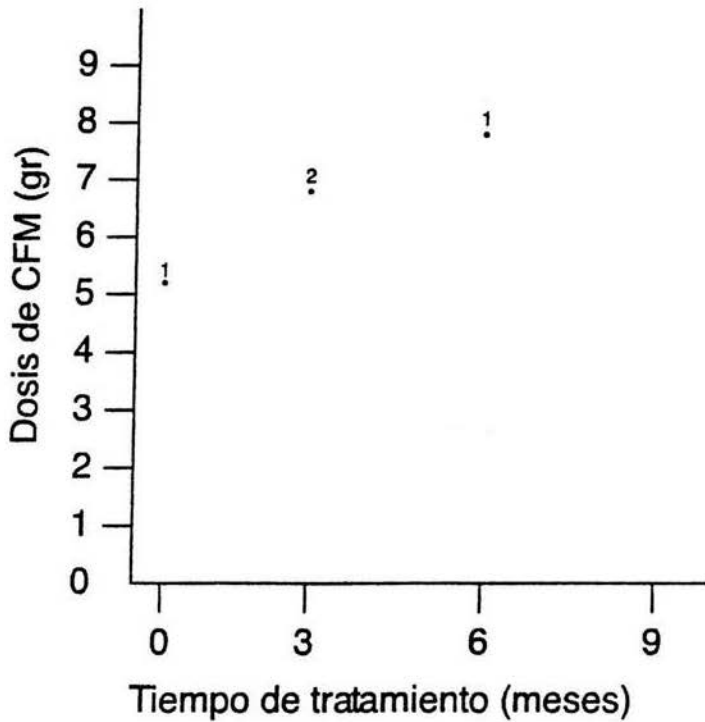
1: Células transicionales = Frotis normal

2: Células PMN y Eritrocitos = Proceso Inflamatorio Agudo Inespecífico

3: Células grandes binucleadas, Células pequeñas c/núcleos hipercrómicos = Displasia

4: Sin elementos suficientes para un diagnóstico

## GRAFICA No. 2



Comportamiento del epitelio vesical comparando tiempo y dosis de tratamiento

0= Basal: Dosis y tiempo cero de tratamiento

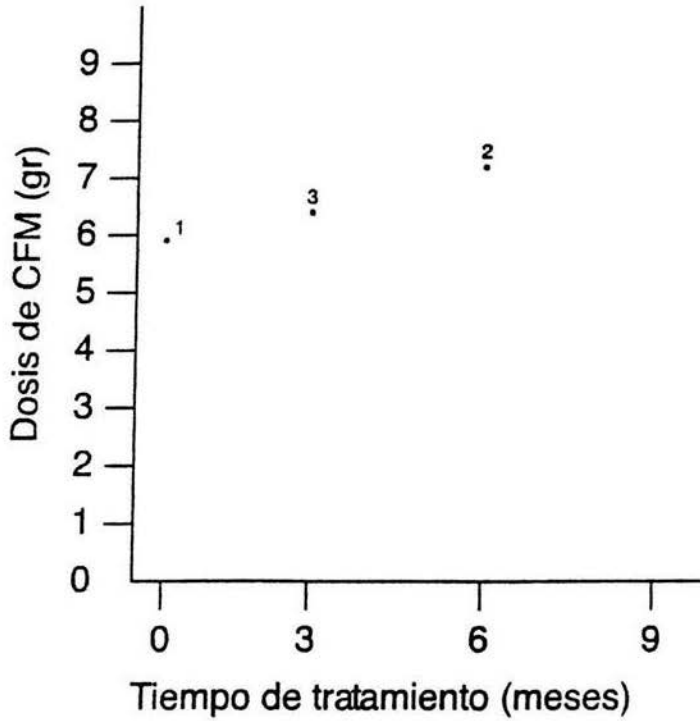
1: Células transicionales = Frotis normal

2: Células PMN y Eritrocitos = Proceso Inflamatorio Agudo Inespecífico

3: Células grandes binucleadas, Células pequeñas c/núcleos hiperocrómicos = Displasia

4: Sin elementos suficientes para un diagnóstico

## GRAFICA No. 3



Comportamiento del epitelio vesical comparando tiempo y dosis de tratamiento

0= Basal: Dosis y tiempo cero de tratamiento

1: Células transicionales = Frotis normal

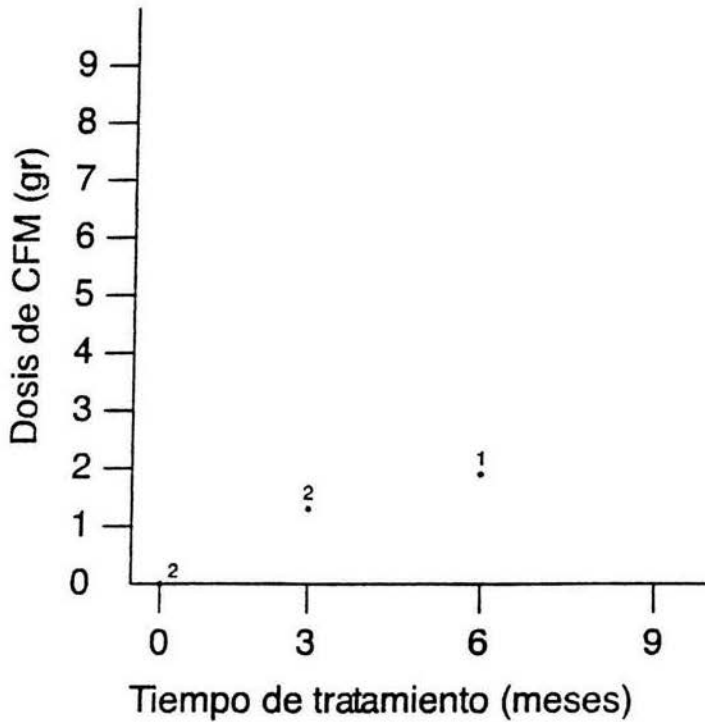
2: Células PMN y Eritrocitos = Proceso Inflamatorio Agudo Inespecífico

3: Células grandes binucleadas, Células pequeñas c/núcleos hiperocrómicos = Displasia

4: Sin elementos suficientes para un diagnóstico



## GRAFICA No. 4



Comportamiento del epitelio vesical comparando tiempo y dosis de tratamiento

0= Basal: Dosis y tiempo cero de tratamiento

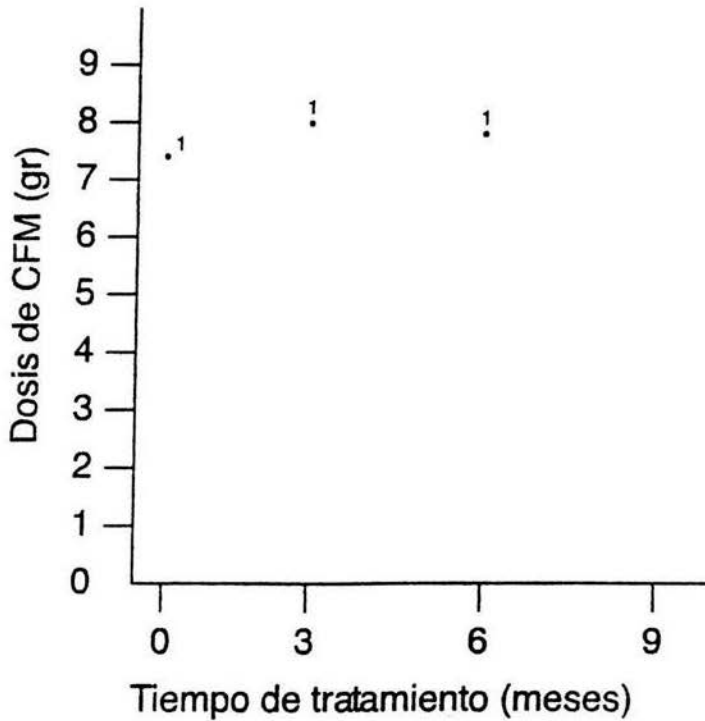
1: Células transicionales = Frotis normal

2: Células PMN y Eritrocitos = Proceso Inflamatorio Agudo Inespecifico

3: Células grandes binucleadas, Células pequeñas c/núcleos hipercrómicos = Displasia

4: Sin elementos suficientes para un diagnóstico

## GRAFICA No. 5



Comportamiento del epitelio vesical comparando tiempo y dosis de tratamiento

0= Basal: Dosis y tiempo cero de tratamiento

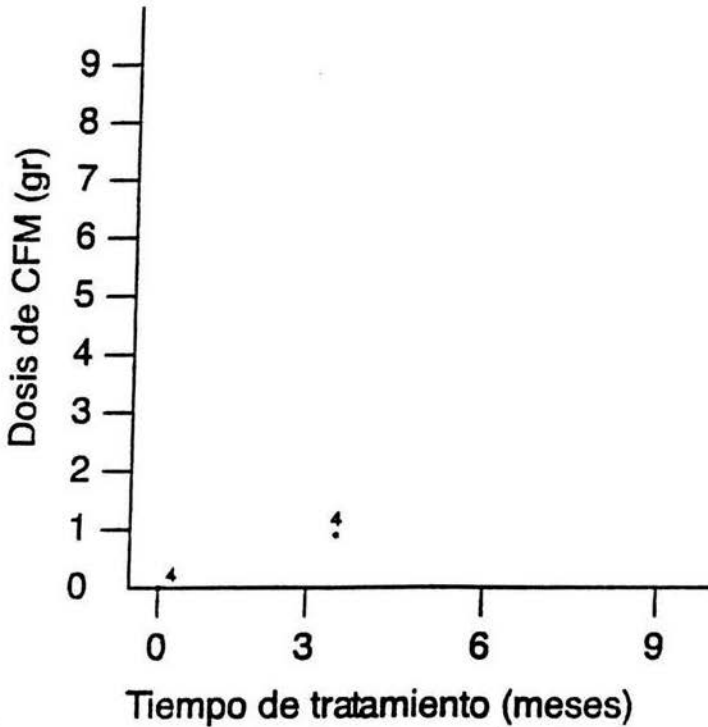
1: Células transicionales = Frotis normal

2: Células PMN y Eritrocitos = Proceso Inflamatorio Agudo Inespecífico

3: Células grandes binucleadas, Células pequeñas c/núcleos hipercrómicos = Displasia

4: Sin elementos suficientes para un diagnóstico

## GRAFICA No. 6



Comportamiento del epitelio vesical comparando tiempo y dosis de tratamiento

0= Basal: Dosis y tiempo cero de tratamiento

1: Células transicionales = Frotis normal

2: Células PMN y Eritrocitos = Proceso Inflamatorio Agudo Inespecífico

3: Células grandes binucleadas, Células pequeñas c/núcleos hiperocrómicos = Displasia

4: Sin elementos suficientes para un diagnóstico