

**Reacciones adversas medicamentosas en
pacientes con lupus eritematoso sistémico
tratados con ciclofosfamida endovenoso
en el Servicio de Reumatología del
Hospital Nacional Guillermo Almenara
Irigoyen**

TESIS para optar el Título Profesional de: QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORES

DIANA ERIKA PAEZ ZUTA

MARGOT ISABEL VILLANUEVA SAMAR

ASESORA Q.F. ROSARIO CARREÑO QUISPE

LIMA – PERÚ 2005

..	1
AGRADEMIENTOS .	3
RESUMEN .	5
SUMMARY . .	7
I. INTRODUCCIÓN . .	9
1.1 Objetivos .	10
II. GENERALIDADES .	11
2.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO . .	11
2.1.1. Manifestaciones Clínicas .	12
2.1.2. Tratamiento .	14
2.2. CICLOFOSFAMIDA . .	15
2.2.1. Estructura Química .	15
2.2.2. Indicaciones Farmacológicas . .	15
2.2.3. Mecanismo de Acción . .	15
2.2.4. Propiedades y características farmacocinéticas .	16
2.2.5. Reacciones adversas .	16
2.3. PROTOCOLO DE DOSIS O PULSOS DE CFA-EV ADMINISTRADO EN PACIENTES CON LES SEGÚN ESQUEMA DE TRATAMIENTO MENSUAL Y TRIMESTRAL UTILIZADO POR EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL H.N.G.A.I. .	17
III MATERIALES Y MÉTODOS .	21
IV. RESULTADOS .	27
V. DISCUSIÓN . .	37
CONCLUSIONES . .	43
RECOMENDACIONES .	45
BIBLIOGRAFÍA .	47
ANEXOS .	51
ANEXO 1: FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS CLINICOS .	51
ANEXO 2: ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LAS RELACIONES	52

DE CAUSALIDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS . .

ANEXO 3:PROPUESTA DE GUIA PARA EL MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS A CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSO EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: NAUSEAS Y VOMITOS, INFECCIONES Y LEUCOPENIA .	56
ANEXO 4: Dosis de CFA por superficie corporal en el momento de la RAM . .	58
ANEXO 5: Ultima dosis de CFA por superficie corporal de pacientes que no presentaron RAM .	59
ANEXO 6 . .	59

DEDICATORIA A Dios, por guiar mi camino y estar siempre a mi lado. A mis padres Miguel y Mercedes por darme la vida, por su inmenso amor y apoyo incondicional y estar siempre a mi lado. A mi hermana Karina, a quien siempre recuerdo y que en muchos momentos de mi vida, su recuerdo me daba aliento para seguir adelante. A mis grandes amigos : Isabel, Karla, Mónica, Eunice y César por su cariño, amistad y apoyo. A mis padrinos Luis Y Marcela y a mi prima Lalita por darme su aliento y apoyo en todo momento. A mis tías : Dalila y Martha por apoyarme siempre. Diana A Dios por ser la luz que ilumina mi camino y por su ayuda incondicional en todo momento A mis padres Gregorio e Isabel, quienes son mi principio, por sus enseñanzas de vida. A mis hermanos: Odilia, Lucy, Oscar Máximo y Jorge por su profundo cariño y apoyo. A mi abuelo Desiderio, quien desde el cielo guía mis pasos A mi Tía Esperanza, por su dulzura y amistad. A mis buenos amigos :Diana, Karla , Hugo, Jose, Robert, Hernando, Vicente, Enrique; por su empuje y su delicioso sentido del humor que tanto bien hace al alma Isabel

AGRADEMIENTOS

A todos los profesores de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, quienes nos impartieron los conocimientos necesarios para nuestro desarrollo profesional.

A nuestra Directora de Tesis, Dra. Rosario Carreño Quispe, por su tiempo, paciencia, consejos y guiarnos por la realización del presente trabajo.

A los Doctores: Jack Harrison, Alfredo Sánchez y Mariano Cucho, del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, por brindarnos las facilidades y apoyo necesario para la elaboración de nuestro trabajo.

A lo distinguidos miembros del jurado:

Dr. Jose Juárez Eyzaguirre

Dra. Eloisa Hernández Ferández

Mg. Luis Rojas Rios

Dr. Victor Izaguirre Pasquel

Por sus sugerencias recibidas para el perfeccionamiento de esta tesis.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) producidas por el uso de ciclofosfamida endovenoso (CFA- EV) en un grupo de 30 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen que iniciaron el tratamiento entre enero de 1999 a diciembre del 2001, los datos se obtuvieron por la evaluación de las historias clínicas entre los meses de junio a septiembre del 2002 determinándose que el 100% de los pacientes presentaron RAM. La leucopenia fue la RAM más frecuente presentándose en el 76,7% de los pacientes durante el tratamiento. Utilizando el Algoritmo de Decisión aplicado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud (CENAFIM – DIGEMID – MINSA), determinamos que del total de las RAM identificadas el 38,2% fueron de causa definida y el 58,4% corresponde a RAM serias. El medico clínico tuvo que suspender definitivamente el tratamiento con CFA-EV a 9 de los 30 pacientes, por presentar RAM severas. A través de la medida de asociación estadística Odds Ratio se determinó que existe relación entre las dosis administradas por superficie corporal de CFA-EV y la presencia de náuseas, vómitos y leucopenia.

Se propone una guía para el manejo de las RAM a CFA-EV en los pacientes con LES, elaborada en base a la experiencia recogida durante nuestro estudio.

Palabras Claves: Reacciones Adversas Medicamentosas, Ciclofosfamida, Lupus Eritematoso Sistémico, Leucopenia, Náuseas, Vómitos.

SUMMARY

The goal of this study was to determine the effect of drug adverse reactions (DAR) produced by the use of intravenous cyclophosphamide in a group of 30 patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in the Rheumatology's Service of the National Hospital Guillermo Almenara Irigoyen from Lima-Perú. These patients initiated the treatment between January 1999 to December 2001, the information was obtained by the evaluation of the clinical histories between June to September 2002. We determined that 100 % of the patients presented DAR. The leucopenia was the most frequent DAR appearing in 76,7 % of the patients during the treatment. Using the Algorithm of Decision applied by Farmacovigilancia's National Center and Information of Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud (CENAFIM - DIGEMID - MINSA), of the identified DARs, 38,2 % was from definite cause and 58,4 % corresponds to serious DAR

The clinical doctor had to suspend definitively the treatment with intravenous cyclophosphamide to 9 of 30 patients, for presenting severe RAM.

By the measurement of statistical association Odds Ratio we determined that it exists relation between the administered doses by cyclophosphamide's corporal surface and the presence of nauseas, vomits and leucopenia.

We propose a guide for the managing of DAR to intravenous cyclophosphamide in patients with SLE, elaborated on the basis of the experience gathered along the present study.

Key Words: Drug Adverse Reaction, Cyclophosphamide, Systemic Lupus Erythematosus, Leucopenia, Nausea, Vomits.

I. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad compleja, de etiopatogenia desconocida, que afecta diferentes órganos y sistemas, algunos pacientes presentan una forma leve con afección a la piel y al sistema músculo-esquelético, mientras que en otros, la enfermedad es potencialmente mortal al producir disfunción de órganos vitales como el riñón o afectar el sistema nervioso (1).

Debido a la efectividad demostrada por los inmunosupresores en los trasplantes de órganos, se han utilizado distintas drogas citotóxicas para causar inmunosupresión y evaluar su efectividad en enfermedades que se caracterizan por alteraciones de la reactividad inmune y manifestaciones de autoinmunidad como en el caso de LES, la terapia inmunosupresora en el LES es necesaria cuando la enfermedad pone en peligro la vida del paciente y no hay respuesta a otras drogas con menor toxicidad (2).

El tratamiento con ciclofosfamida (CFA) en los pacientes con LES ha demostrado una gran eficacia en el rescate y preservación de la función de órganos como el riñón, complicaciones agudas por compromiso del sistema nervioso central (SNC) y otros órganos vitales, sin embargo, esta terapia también favorece la aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM) tales como: náuseas, vómitos, leucopenia, incremento de riesgo de infecciones, etc. Esto nos motivó a realizar este trabajo, fijándonos como objetivo determinar la incidencia de las reacciones adversas medicamentosas en los pacientes con LES que hayan iniciado el tratamiento con CFA-EV en el periodo de enero de 1999 a diciembre del 2001 con un tratamiento mínimo de seis meses.

El Químico Farmacéutico tiene un rol importante que desempeñar en los estudios

destinados a documentar las reacciones adversas, cuyos datos permitirán a los profesionales de la salud conocer la incidencia de reacciones adversas que se puedan presentar en los pacientes con LES que son sometidos a la terapia inmunosupresora con CFA-EV, a fin de sugerir las medidas necesarias para prevenirlas, disminuir su frecuencia o atenuarlas, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

1.1 Objetivos

- **Objetivo General**

Determinar la incidencia de las reacciones adversas medicamentosas al usar ciclofosfamida endovenoso en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

- **Objetivos específicos**

- Identificar las reacciones adversas medicamentosas que se presentan durante el tratamiento.

- Determinar si existe relación entre la aparición de los efectos adversos y la dosis administrada por superficie corporal de ciclofosfamida.

- Evaluar las reacciones adversas medicamentosas de acuerdo al algoritmo de decisión para la evaluación de las relaciones de causalidad de una reacción adversa a medicamentos.

- Proponer una guía para el manejo de las reacciones adversas más frecuentes a ciclofosfamida endovenoso que se presenten en los pacientes con LES.

II. GENERALIDADES

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad que se conoce desde fines del siglo XIX, algunas evidencias sugieren su existencia desde antes, tal como se demuestra en los hallazgos de una momia peruana de la cultura Huari, que se desarrolló alrededor de los años 890 D.C. en nuestro país, probablemente este sea el primer caso de LES en el mundo (3).

No se conoce la incidencia del LES en nuestro país, en los Estados Unidos varía entre 1,8 a 7,6 casos por 100 000 por año; el desarrollo o aparición está relacionada a factores genéticos, hormonales, infecciosos y ambientales, predominantemente afecta al sexo femenino en proporción 9:1, con mayor incidencia en la edad fértil; en niños, ancianos y varones la relación es menor y sus manifestaciones clínicas y pronóstico pueden ser diferentes (3,2,4,5).

2.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que produce una lesión tisular citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno. La evolución clínica es crónica en forma de exacerbaciones y remisiones. No se dispone de un tratamiento curativo, pero el pronóstico ha mejorado gracias al diagnóstico precoz de la enfermedad y a las

innovaciones en la terapéutica (1).

En la etiología del LES se ha propuesto la participación de diversos factores tales como: factores genéticos (raza, déficit de complemento, HLA), hormonales (mayor incidencia en mujeres), ambientales (sensibilidad a luz solar), y algunos medicamentos (hidralazina, procainamida). En definitiva la propuesta etiopatogénica más aceptada es la que considera que un estímulo o varios estímulos actuarían sobre una serie de variables de un huésped genéticamente susceptible. La interacción de éstos originaría la aparición de mediadores (inmunocomplejos circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y/o mediadores químicos) que, como sistemas efectores, serían responsables de las distintas manifestaciones de la enfermedad (4,1).

2.1.1. Manifestaciones Clínicas

El LES puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema, con muy diversos niveles de gravedad. En el inicio de la enfermedad las manifestaciones más comunes son: fiebre, malestar general, pérdida de peso y artralgias. A menudo la evolución de la enfermedad se caracteriza por períodos de exacerbación y remisión relativa. Entre las manifestaciones más frecuentes tenemos:

- **Músculo-esqueléticas**

Casi todos los pacientes con LES presentan artralgias y mialgias, la mayoría desarrollan artritis. La artritis no es erosiva y las deformidades articulares son infrecuentes y afecta sobre todo las articulaciones de las muñecas, dedos, rodillas y tobillos. La miopatía puede tener carácter inflamatorio y estar en relación con la enfermedad activa o bien puede tener carácter iatrogénico, secundario a la administración de glucocorticoides o hidroxiclороquina (2).

- **Cutáneas y Mucosas**

Un hallazgo clásico de la enfermedad es la erupción malar (“alas de mariposa”), es una erupción eritematosa fija, plana o elevada que afecta a mejillas y puente de la nariz y que se puede extender a otras áreas por exposición a la luz solar o luz ultravioleta artificial. La pérdida de cabello con frecuencia anuncia una exacerbación, el pelo vuelve a crecer excepto en el lupus eritematoso discoide en el cual aparecen placas rojizas elevadas en la piel que producen escamas y suelen dejar cicatriz. Las lesiones mucosas (aftas) suelen ser pequeñas úlceras superficiales indoloras que aparecen en el interior de la boca o de la nariz (2,4).

- **Renales**

La afección y forma del compromiso renal es importante para definir el pronóstico y sobrevida; aunque casi todos los pacientes con LES presentan depósitos de inmunoglobulina en los glomérulos, únicamente la mitad presentan nefritis lúpica definida por uno o más de los siguientes parámetros: proteinuria persistente mayor a 0,5 g/24 horas o más de 3 +, hematuria o piuria sin infección presente, cilindruria y elevación de la

concentración sérica de creatinina (5,6,7).

- Del Sistema Nervioso Central (SNC)

En el LES se puede afectar cualquier región del cerebro, tales como las meninges, la médula espinal y los nervios craneales. Las manifestaciones más frecuentes son convulsiones, psicosis, hemiplejias, cefalea (incluida migraña) trastornos de la conducta y aprendizaje, trastornos extrapiramidales, disfunción cerebelosa, depresión, ansiedad. Con mucha frecuencia los pacientes son sometidos a numerosos estudios de laboratorio a fin de excluir: meningitis, encefalitis, hemorragias intracerebrales, neoplasia, etc., antes de iniciarse una terapia con esteroides y/o inmunosupresores (8,9).

- Hematológicas

El LES puede afectar tanto a los elementos celulares sanguíneos como algunos factores de la coagulación. La mayoría de los enfermos tienen más de una alteración hematológica: la anemia del tipo crónico (60-80 %); prueba de coombs positiva (20-60 %); sólo el 10 % desarrolla una anemia hemolítica autoinmune que puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

La leucopenia y la linfocitopenia tienen alta sensibilidad y especificidad por lo que se considera como un criterio diagnóstico. Se han demostrado anticuerpos frente a diversos factores de la coagulación (II, VII, IX, XI, XII y XIII). El hallazgo más común entre las alteraciones de la coagulación es la detección de anticuerpos antifosfolípidos, en este caso se encuentra la trombocitopenia que puede ser intensa y la primera manifestación del LES, en algunas ocasiones se acompaña de la anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans); en las mujeres que gestan se presenta pérdida fetal recurrente (4,5).

- Compromiso vascular

La trombosis en capilares, vasos de pequeño calibre, venas y arterias de mediano calibre pueden constituir un problema importante. Las alteraciones vasculares degenerativas asociadas a los años de evolución del depósito de inmunocomplejos en las paredes vasculares pueden predisponer a la aparición de coronariopatías sintomáticas en pacientes relativamente jóvenes con LES (6).

- Compromiso cardiopulmonar

El dolor pericárdico es el síntoma más frecuente del lupus cardiaco, también se pueden producir derrames. Se observa frecuentemente en pacientes con lupus, la inflamación de las membranas que recubren el corazón y los pulmones (pericarditis y pleuritis) (2).

- Compromiso gastrointestinal

El dolor abdominal y la diarrea pueden ser hallazgos iniciales de la enfermedad que responden a la terapia esteroidea. La vasculitis intestinal es la manifestación más peligrosa, produce un dolor de tipo cólico, agudo o sub agudo, vómitos y diarrea, lo cual

puede evolucionar hacia perforación intestinal y fallecimiento del paciente.

En ocasiones se producen cuadros de pancreatitis aguda que puede deberse al LES activo o al tratamiento con glucocorticoides (10).

2.1.2. Tratamiento

Como no existe curación ni manejo específico, el programa terapéutico debe estar de acuerdo con la manifestación de cada paciente en particular. El tratamiento depende fundamentalmente del tipo de manifestación, severidad y actividad. Existen drogas que pueden mejorar o suprimir los signos y síntomas, pero todos producen efectos adversos importantes y mientras más potente sea el medicamento mayores son sus efectos adversos (4). Para el manejo del paciente con LES se debe tener en cuenta no solo las medidas farmacológicas, también es muy importante las medidas físicas y el soporte psicológico. Quizá lo más importante es la buena comunicación, entendimiento y confianza entre el médico-paciente y un adecuado soporte socio-familiar. El ejercicio puede ser normal durante la inactividad de la enfermedad, el paciente en lo posible debe permanecer insertado a su medio familiar y de trabajo (5).

Los fármacos administrados según la manifestación clínica del paciente son:

- **AINES**

Controla la artritis, artralgiás, fiebre y la serositis asociada al LES (11). La toxicidad hepática y renal a los AINES parece ser mayor en el LES, se debe evitar en pacientes con nefritis activa (12).

- **Agentes Antipalúdicos**

La hidroxiclороquina y la cloroquina son los más usados, puede ser eficaz para el tratamiento de erupciones, fotosensibilidad, artralgiás (12).

- **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides se indican en casos de manifestaciones potencialmente fatales de LES como la glomerulonefritis, compromiso del SNC, trombocitopenia y anemia hemolítica (13). Se ha demostrado que el uso de dosis altas de esteroides es efectivo; sin embargo, se acompaña de severas complicaciones y no siempre controlan la enfermedad ya que pueden desarrollar glomeruloesclerosis progresiva (7).

- **Inmunosupresores**

Se usan cuando no se logra el control adecuado o se presentan complicaciones serias con los corticosteroides (11).

Los más usados son la azatioprina y la ciclofosfamida. La ciclofosfamida es la más efectiva pero más tóxica pues produce varios efectos adversos en el organismo, sin embargo, los efectos benéficos de la ciclofosfamida deben ser comparados con las reacciones adversas que presente (14).

La CFA-EV es administrada en dosis o pulsos mensuales por 6 meses y luego en dosis o pulsos trimestrales durante 2 años. Los pulsos trimestrales de la CFA-EV administrados después del tratamiento mensual, reduce la frecuencia de recaídas de un 50% a 10% en 5 años de seguimiento (15,16).

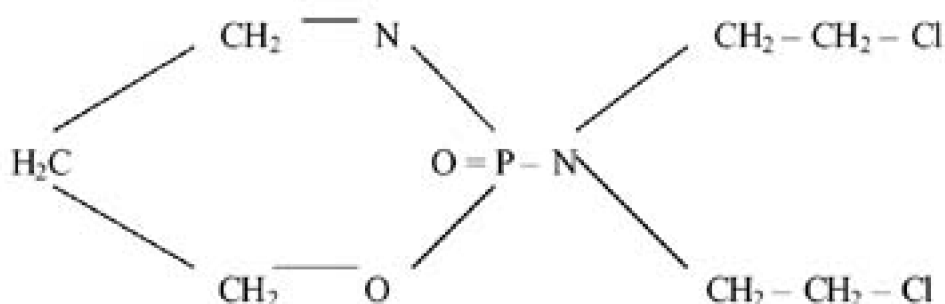
2.2. CICLOFOSFAMIDA

La CFA es un agente antineoplásico clasificado como alquilante del tipo mostaza nitrogenada (17).

2.2.1. Estructura Química

Su nombre químico es 2H-1,3,2-oxazafosforin-2-amina, N,N-bis(2-cloroetil) tetrahidro-2-óxido, monohidrato (18,19).

Ciclofosfamida



2.2.2. Indicaciones Farmacológicas

Por sus potentes propiedades inmunosupresoras la ciclofosfamida ha recibido enorme atención en el control de cuadros no neoplásicos, como es el caso de los desórdenes inflamatorios crónicos y enfermedades autoinmunitarias: artritis reumatoide activa resistente a otras drogas de acción lenta, vasculitis reumatoidea y complicaciones extra articulares severas, Granulomatosis de Wegener, nefritis

proliferativa difusa en LES, síndrome antifosfolípidos, LES con vasculitis severa, LES con compromiso del SNC u otras manifestaciones graves (10,15,17).

2.2.3. Mecanismo de Acción

Un metabolito de la ciclofosfamida, la mostaza de fosforamida, alquila o se liga con muchas estructuras moleculares incluyendo los ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de las cadenas de ADN y ARN, así como a la

inhibición de la síntesis de proteínas (18). Los linfocitos B y T son afectados aunque la toxicidad generada es mayor en los linfocitos B porque es más lento su ritmo de recuperación, en consecuencia, la CFA ejerce su efecto inmunosupresor máximo al suprimir la inmunidad humoral (19,20).

2.2.4. Propiedades y características farmacocinéticas

La ciclofosfamida es un profármaco que es transformada a su forma activa en primer término en 4 hidroxiciclofosfamida, la cual está en equilibrio con el tautómero acíclico aldofosfamida que produce espontáneamente acroleína y deja libre la mostaza de fosforamida que posee alta capacidad alquilante. La acroleína es el metabolito tóxico que ocasiona cistitis hemorrágica no bacteriana que puede surgir durante el tratamiento con ciclofosfamida (21,22). La 4 hidroxiciclofosfamida puede ser oxidada todavía más por la aldehído-oxidasa en el hígado o tejido tumoral, y quizá por otras enzimas, de modo que se generan los metabolitos carboxifosfamida y 4 – cetociclofosfamida, pero de ellos ninguno posee actividad biológica notable. Los principales efectos alquilantes y citotóxicos se deben a la 4 hidroxiciclofosfamida y a la mostaza de fosforamida (19).

2.2.5. Reacciones adversas

La ciclofosfamida es una de las drogas de elección en el tratamiento de las manifestaciones más severas en el LES, sin embargo, este medicamento produce efectos secundarios importantes, como se detallan a continuación:

- Hematológicas

Es una de las más frecuentes y usualmente reversible después de la suspensión o disminución de la dosis del medicamento. La leucopenia (menor a 4000 cel/mm³) es un efecto inevitable y representa la acción farmacológica del medicamento, el número de leucocitos suele constituir una guía para hacer ajustes en la dosis en casos de regímenes prolongados (19). Generalmente el mínimo del recuento de leucocitos ocurre entre los 7 a 12 días y usualmente se recupera entre los 17 a 21 días (18). El recuento de leucocitos y neutrófilos no deberá ser menor que 2000 y 1000 mm³ respectivamente; si los niveles son menores a los señalados la dosis siguiente se reducirá en 25 % y no se administrará el siguiente pulso si los valores de leucocitos y neutrófilos no regresan a sus valores normales; la ciclofosfamida también puede producir trombocitopenia y anemia (10).

- Gastrointestinales

La anorexia, náuseas y vómitos son frecuentes y aparecen tanto si se administra el fármaco por vía oral como por vía endovenosa, especialmente con altas dosis; se puede administrar antieméticos para disminuir la reacción. Ocasionalmente se puede presentar diarrea, colitis hemorrágica, úlceras orales (19). Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas dosis dependientes y no ocurre frecuentemente con dosis bajas diarias de CFA (vía oral) (23).

· Genitourinarios

La CFA puede causar cistitis hemorrágica en el 5 % a 10 % de los pacientes, efecto atribuido a la irritación química producida por la acroleína (metabolito de la ciclofosfamida). Su incidencia disminuye extraordinariamente con la administración conjunta de MESNA y sobretodo una adecuada hidratación antes y después del tratamiento (24,25). La hematuria desaparece espontáneamente a los pocos días de suspender el tratamiento con ciclofosfamida pero también puede persistir por algunos meses. Es nefrotóxico y se puede presentar uretritis hemorrágica y necrosis tubular, pero son poco frecuentes. Existe riesgo de amenorrea secundaria a la terapia de ciclofosfamida en mujeres premenopáusicas, esta incidencia es mayor que en la terapia con corticosteroides (16,26,27,28).

· Infecciones

El alto riesgo de infecciones es una consecuencia inevitable del tratamiento con CFA debido a la supresión de la respuesta inmune, pero existen también otros factores que contribuyen al riesgo de infecciones como las altas dosis de corticosteroides y la propia enfermedad (26,29). Durante el tratamiento se pueden presentar infecciones por bacterias (vías respiratorias, tracto urinario), por virus (Herpes zoster) y Hongos (Candida albicans, Aspergillus) (26,30,31).

2.3. PROTOCOLO DE DOSIS O PULSOS DE CFA-EV ADMINISTRADO EN PACIENTES CON LES SEGÚN ESQUEMA DE TRATAMIENTO MENSUAL Y TRIMESTRAL UTILIZADO POR EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL H.N.G.A.I.

Este protocolo ha sido modificado por el Servicio de Reumatología del H.N.G.A.I. del utilizado por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU (10).

1. Dosaje previo de proteínas en orina de 24 horas. Determinación de niveles de leucocitos y linfocitos.

2. Hidratación al paciente, 12 horas pre y post pulso, por goteo continuo de XV gotas/min, con una ampolla de NaCl 20% (20 ml) diluidos en 1 litro de dextrosa al 5% , por vía parenteral ó 24 horas antes y después del pulso por vía oral.

3. Administrar dexametasona 8 mg vía endovenosa y metoclopramida 30 mg (3 tabletas) treinta minutos antes del pulso, luego condicional a náuseas.

4. Recomendar al paciente miccionar con frecuencia durante el pulso y luego de éste.

5. Tratamiento con ciclofosfamida:

a) Dosis inicial : 500 mg de ciclofosfamida diluidos en 200 cc de dextrosa al 5%.

b) La segunda dosis será de 500 mg/m^2 de superficie corporal.

Superficie Corporal =

$$\sqrt{\frac{P \times T}{3600}}$$

Donde :

P = peso

T = talla

c) Las siguientes dosis se incrementaran en un 25% de la dosis previa, hasta llegar a 1000 mg/m^2 de superficie corporal, dosis que se mantendrá hasta el final del tratamiento.

d) Los primeros seis pulsos se administrarán mensualmente. Cumplidos éstos, la administración será trimestral, durante dos años.

e) Tanto la administración mensual como la trimestral podrá ser ampliada si es que existiera algún criterio de actividad renal. Se administrarán pulsos trimestrales de CFA por lo menos hasta un año después que el sedimento urinario este inactivo, la proteinuria menor de 0,5 g/d, evaluación serológica normal o estable y actividad extrarenal ausente.

6. Exámenes de laboratorio a considerar durante el tratamiento:

a) Hemograma previo al pulso y al 11° día postpulso.

b) Depuración de creatinina previo al pulso.

c) Proteínas orina 24 horas previo al pulso.

d) Complemento sérico.

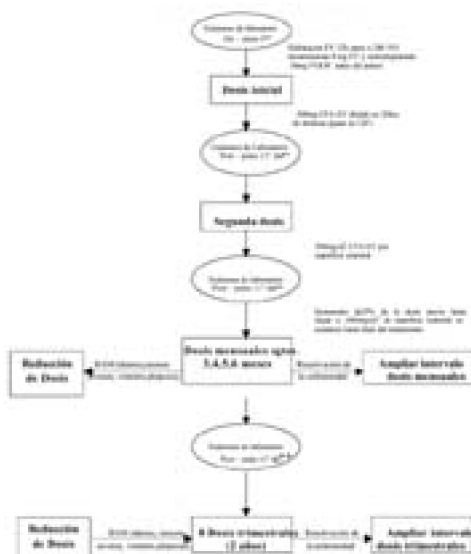
e) Examen completo de orina.

7. Los hemogramas de control determinarán valores absolutos³ de leucocitos y neutrófilos los cuales no deberán ser menores de $2\ 000/\text{mm}^3$ y $1\ 000/\text{mm}^3$ respectivamente. Si estuvieran éstos en niveles menores a los señalados, la dosis siguiente se reducirá en un 25 %. No se administrará el siguiente pulso si los valores de leucocitos y neutrófilos no regresan a valores normales.

8. Se considerará también reducción de dosis en caso de efectos adversos, tales como alopecia, diarrea o náuseas severas y vómitos.

A continuación se elaboró un Diagrama de Flujo del Protocolo usado por el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROTOCOLO *



* Basado en el protocolo de pulsos de ciclofosfamida para pacientes con LES (10)

* * Hemograma: leucocitos < 2 000 y neutrófilos < 1 000 disminución de dosis de 25%, no se aplica siguiente pulso si no regresan a valores normales.

III MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES

Historias clínicas: Se recopiló los siguientes datos: edad, sexo, peso, evolución médica diaria, anotaciones de enfermería, exámenes de laboratorio, tratamiento recibido al presentarse la RAM.

Hoja de recolección de datos clínicos : Se registró la siguiente información: (Anexo 1)

a) Del paciente:

- Datos generales del paciente.
- Fecha del diagnóstico de la enfermedad.
- Fecha de inicio del tratamiento con CFA-EV.
- Número de pulsos administrados (mensual o trimestral).
- Exámenes de laboratorio (hemograma, orina completa, cultivo).

b) De las posibles RAM:

- Manifestaciones clínicas.
- Fecha de inicio.
- Tratamiento recibido.

- Evolución.
- Desenlace.

Protocolo de pulsos de ciclofosfamida: Basado en el protocolo de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU y modificado por el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (10).

Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos (RDN°813-200-DG-DIGEMID): Este es aplicado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de medicamentos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud (CENAFIM – DIGEMID - MINSA) (Anexo 2).

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de Estudio:

Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información.

Es un estudio retrospectivo

Según el periodo y secuencia del estudio

El tipo de estudio es de corte longitudinal

Según análisis y alcance de los resultados

El tipo de estudio fue descriptivo.

Variables

Independiente: Tratamiento con ciclofosfamida en pulsos.

Dependiente: Efectos secundarios producidos por el tratamiento de ciclofosfamida en pulsos.

Ubicación Temporal del Estudio: Los datos obtenidos fueron recolectados entre junio y setiembre del 2002, de pacientes que iniciaron tratamiento con ciclofosfamida endovenoso entre enero de 1999 a diciembre del 2001.

Universo: Estuvo integrado por 44 pacientes (femenino y masculino) atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, con diagnóstico clínico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), los cuales fueron tratados con CFA.

Criterios de Inclusión :

- Pacientes de ambos sexos y de cualquier edad con el diagnóstico clínico de LES que hayan iniciado el tratamiento con CFA-EV entre enero de 1999 a diciembre del 2001 en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que estén recibiendo CFA por vía oral.

Irregularidad durante el tratamiento (interrupción mayor a 4 meses).

- Cambio de inmunosupresor a poco tiempo de iniciado el tratamiento (menor a 4

meses).

Muestra:

La muestra para este estudio es no probabilístico conformado por 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión detallados anteriormente.

METODOLOGÍA

Recolección de Datos

Según el Sistema Peruano de Farmacovigilancia (46). Se procedió a revisar las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de LES del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen que habían iniciado su tratamiento con CFA EV durante el año de 1999 al 2001. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión determinamos quienes se incluirían en la muestra de estudio. Se revisó cada una de las historias clínicas de los pacientes a los cuales el Medico clínico había administrado la CFA-EV según el protocolo utilizado por el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (10). Las probables RAM identificadas en las diferentes etapas del tratamiento (pulsos mensuales y trimestrales) fueron registradas en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Confirmación de la Causalidad

Para confirmar la causalidad y determinar la severidad de las reacciones adversas identificadas, se utilizó el “Algoritmo de decisión para la evaluación de las relación de Causalidad de una reacción adversa a Medicamentos” (Anexo 2) aplicado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de Referencia Regionales de salud a nivel nacional integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia (48), instrumento que nos permitió determinar la relación de causalidad mediante los siguientes factores: secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias (Anexo 2) .

Propuesta de Guia Para el Manejo de las RAM a Ciclofosfamida Endovenoso en los Pacientes con LES : Náuseas, Vómitos, Leucopenia, Infecciones (Anexo 3).

Guía elaborada de acuerdo a las recomendaciones del medico tratante y sugerencias dadas por el departamento de enfermería ante la presencia de una RAM, indicadas en las historias clínicas.

Análisis Estadístico

La información se obtuvo mediante un análisis de tipo descriptivo (recolección y procesamiento de datos). Para determinar si existe relación entre la presencia de los efectos adversos y la dosis de CFA-EV administrada por superficie corporal, se utilizó la medida de asociación estadística Odds Ratio (OR). El OR nos permite medir el riesgo de experimentar la enfermedad en estudio (en este caso las reacciones adversas) cuando el factor (dosis por superficie corporal de ciclofosfamida endovenoso) está presente.

$$OR = \frac{a \times d}{c \times b}$$

INTERPRETACION

Si el valor de OR es = 1 : indica que no hay asociación.

Si el valor de OR es > 1 : indica que hay riesgo con el uso de CFA EV.

Si el valor de OR es < 1 : indica que no hay riesgo con el uso de CFA EV.

Donde:

Variable Independiente (DOSIS)	Variable Dependiente (RAM PRESENTADA)		TOTAL
	Presente	Ausente	
> x	a	b	F1(a+b)
≤ x	c	d	F2 (c+d)
TOTAL	C1(a+c)	C2(b+d)	N

x = media aritmética de la dosis de CFA-EV administrada en el momento que apareció la RAM.

Así tenemos que:

a= N° de sujetos con presencia de RAM y con antecedente de exposición a dosis > x

b= N° de sujetos sin presencia de RAM y con antecedente de exposición a dosis > x

c= N° de sujetos con presencia de RAM y con antecedente de exposición a dosis ≤ x

d= N° de sujetos sin presencia de RAM y con antecedente de exposición a dosis ≤ x

C1= N° total de pacientes con RAM

C2= N° total de pacientes sin RAM

F1= N° total de pacientes expuestos a dosis > x

F2= N° total de pacientes expuestos a dosis ≤ x

N= N° total de pacientes en estudio.

Si la exposición estudiada confiere riesgo, se espera encontrar una concentración de individuos en la celda a (presencia de RAM) y celda d (sin presencia de RAM).

Para la determinación de la OR se utilizó las siguientes tablas:

Tablas con la dosis de CFA EV por superficie corporal en el momento que presentaron la RAM (se registró en la tabla los datos para cada RAM presente) (Anexo 4). Con los valores de esta tabla, determinamos la media aritmética de las dosis (x) que nos permitió dividir la población en estudio en pacientes con RAM

que recibieron dosis mayores y pacientes con RAM que recibieron dosis menores o iguales al promedio (x), estos son los pacientes de las celdas a y c.

Tabla con la última dosis de CFA EV por superficie corporal de los pacientes que no presentaron la RAM en estudio (Anexo 5), los cuales fueron divididos en pacientes que no presentaron la RAM con dosis mayores y pacientes que no presentaron la RAM con dosis menores o iguales a la dosis promedio (\bar{x}), estos son los pacientes de la celda b y d.

El procesamiento de los datos, las tablas y gráficos se realizaron utilizando el paquete EpiInfo 6 versión 6.04 y el programa EXCEL – 2000.

IV. RESULTADOS

Tabla N° 1: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO SEGÚN SEXO, Servicio de Reumatología –HNGAI – Lima. 2002

SEXO	Pacientes	
	N°	%
Femenino	26	86.7
Masculino	4	13.3
TOTAL	30	100.

Fuente: Archivo de Historia Clínicas del HNGAI – Lima - 2002

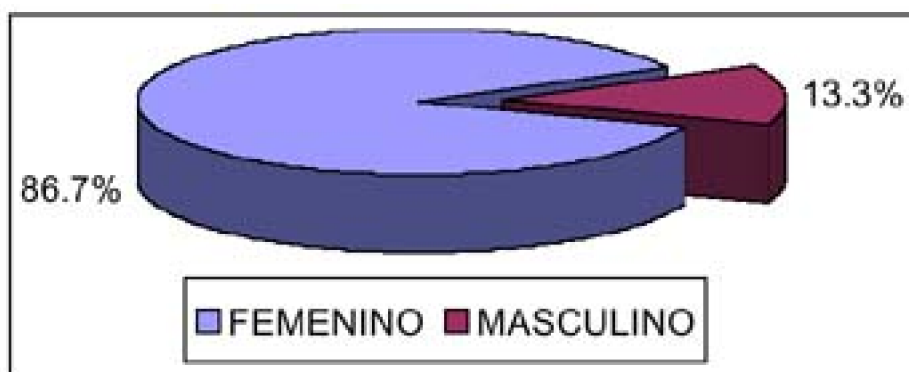


Figura N° 1: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO SEGÚN SEXO, Servicio

Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con ciclofosfamida endovenoso en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo

de Reumatología –HNGAI – Lima. 2002

Se encontró que el mayor porcentaje de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico fueron del sexo femenino con un 86.7% en comparación con el sexo masculino con un 13.3%.

Tabla N° 2: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO SEGÚN EDAD, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima . 2002

EDAD (AÑOS)	Pacientes	
	N°	%
0 –13	2	6.6
14 – 27	11	36.7
28 – 41	12	40.0
> 42	5	16.7
TOTAL	30	100.0

Fuente: Archivo de Historia Clínicas del HNGAI – Lima - 2002

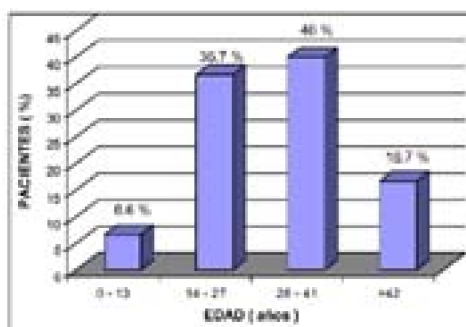


Figura N° 2: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO SEGÚN EDAD, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima . 2002

Según la edad el grupo con Lupus Eritematoso Sistémico que más se presentó fue el comprendido entre los 28 – 41 años con un 40% y 14 – 27 años con un 36.7% de los pacientes.

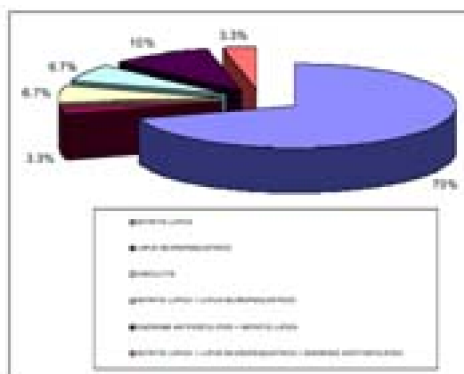


Figura N° 3: DISTRIBUCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LES EN LOS PACIENTES EN ESTUDIO, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002

Fuente: Archivo de Historia Clínicas del HNGAI – Lima - 2002

La manifestación clínica del Lupus Eritematoso Sistémico que se presentó con mayor frecuencia en los pacientes en estudio fue la Nefritis Lúpica con un 70%.

Tabla N° 3: RELACION DE CAUSALIDAD DE LAS RAM PRESENTADAS EN LOS PACIENTES EN ESTUDIO, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

CAUSALIDAD *	RAM	
	Nº	%
Definida	34	38.2
Probable	35	39.3
Posible	20	22.5
TOTAL	89	100

* Referencia : “Algoritmo de Decisiones para la evaluación de la relación de Causalidad de una reacción adversa a medicamentos”.

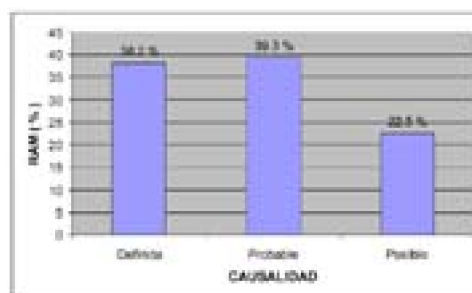


Figura N° 4: RELACION DE CAUSALIDAD DE LAS RAM PRESENTADAS EN LOS PACIENTES EN ESTUDIO, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

Según el “Algoritmo de Decisiones para la evaluación de la relación de Causalidad de una reacción adversa a medicamentos” usado por el CENAFIM – DIGEMID – MINSa, se observa un mayor porcentaje de reacciones adversas probables con un 39.3 %.

Tabla N° 4: RAM PRESENTADAS SEGÚN GRAVEDAD EN LOS PACIENTES EN ESTUDIO, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

GRAVEDAD *	RAM	
	Nº	%
No Serio	35	39.3
Serio	52	58.4
Grave	2	2.3
TOTAL	89	100.0

* Referencia : “Algoritmo de Decisiones para la evaluación de la relación de Causalidad de una reacción adversa a medicamentos”.

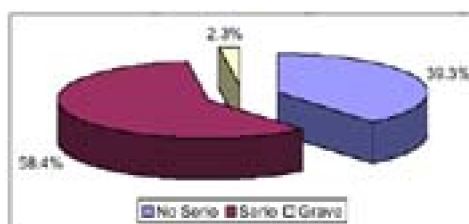


Figura N° 5: RAM PRESENTADAS SEGÚN GRAVEDAD EN LOS PACIENTES EN ESTUDIO, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

Según el “Algoritmo de Decisiones para la evaluación de la relación de Causalidad de una reacción adversa a medicamentos” usado por el CENAFIM – DIGEMID – MINSA, las reacciones adversas catalogadas como serias fueron las que presentaron mayor porcentaje con un 58.4%.

Tabla N° 5: EVENTOS DE RAM EN LOS PACIENTES EN ESTUDIO, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

EVENTOS	Pacient		RAM	
	N°	%	N° TOTAL	%
5 RAM	4	13.3	20	22.5
4 RAM	6	20.0	24	26.9
3 RAM	9	30.0	27	30.4
2 RAM	7	23.4	14	15.6
1 RAM	4	13.3	4	4.6
TOTAL	30	100.0	89	100.0

De los 89 eventos de RAM, el 30% presentaron 3 eventos de reacciones adversas a medicamentos, seguida de un 23.4% de los pacientes que presentaron 2 eventos de reacciones adversas a medicamento

Tabla N° 6: CASOS DE RAM IDENTIFICADOS EN LOS 30 PACIENTES EN ESTUDIO DURANTE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO MENSUAL Y TRIMESTRAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002

RAM PRESENTADOS *	Pacientes = 30	
	N°	%
Leucopenia	23	76.7
Naúseas	20	66.7
Infecciones Bacterianas	16	53.3
Vómitos	11	36.7
Infecciones por virus Herpes zoster	10	33.3
Cefalea	4	13.3
Alopecia	4	13.3
Diarrea	1	3.3

*Un paciente pudo haber presentado 1 ó más RAM.

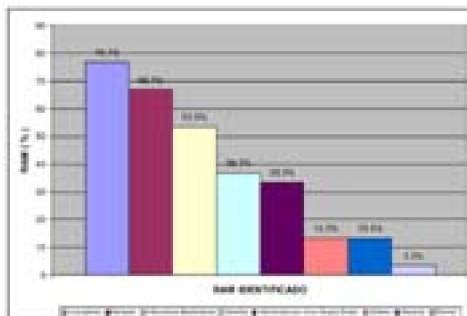


Figura N° 6: CASOS DE RAM IDENTIFICADOS EN LOS 30 PACIENTES EN ESTUDIO DURANTE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO MENSUAL Y TRIMESTRAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002

En los 30 pacientes del estudio la RAM que se presentó en mayor porcentaje fue leucopenia con un 76.7%, seguido de las náuseas con un 66.7% de los pacientes.

Tabla N° 7: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON LEUCOPENIA SEGUN RECUENTO DE LEUCOCITOS, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

LEUCOPENIA cel/mm ³	N° pacientes	%
< 3000- 4000>	11	47.8
<2000 – 3000>	8	34.8
<1000 – 2000>	2	8.7
<400 – 1000>	2	8.7
TOTAL	23	100

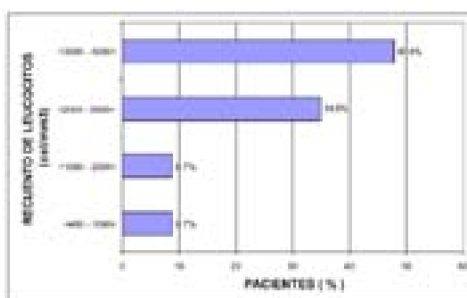


Figura N° 7: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON LEUCOPENIA SEGUN RECUENTO DE LEUCOCITOS, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

Se observa que en el rango entre <3000 – 4000> células/mm³ hay un mayor porcentaje de presencia de leucopenia con un 47.8 %, seguido por pacientes que presentaron leucopenia entre <2000 – 3000> células/mm³ con un 34.8%.

Tabla N° 8: INCIDENCIA DE LEUCOPENIA EN LOS 30 PACIENTES SEGÚN DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA ADMINISTRADA, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

DOSIS mg/m ²	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
> 846	16	4	20
≤ 846	7	3	10
TOTAL	23	7	30

OR = 1.7

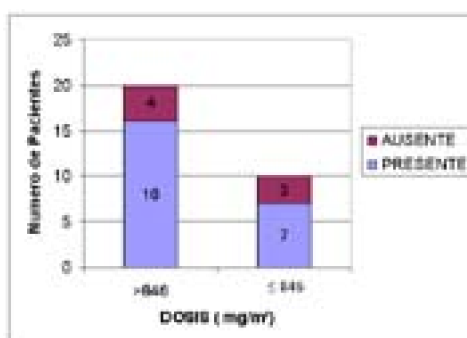


Figura N° 8: INCIDENCIA DE LEUCOPENIA EN LOS 30 PACIENTES SEGÚN DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA ADMINISTRADA, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

De los 23 pacientes que presentaron leucopenia, en 16 pacientes se manifestó a dosis mayores de 846mg/m² de Ciclofosfamida endovenoso con una OR de 1.7.

Tabla N° 9: INCIDENCIA DE NAUSEAS EN LOS 30 PACIENTES SEGÚN DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA ADMINISTRADA, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

DOSIS mg/m ²	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
> 812	12	5	17
≤ 812	8	5	13
TOTAL	20	10	30

OR = 1.5

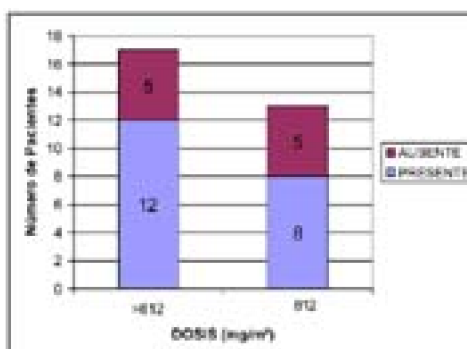


Figura N° 9: INCIDENCIA DE NAUSEAS EN LOS 30 PACIENTES SEGÚN DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA ADMINISTRADA, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

De los 20 pacientes que presentaron náuseas, en 12 pacientes se manifestó a dosis mayores de 812mg/m² de Ciclofosfamida endovenoso con una OR de 1.5

Tabla N° 10: INCIDENCIA DE VOMITOS EN LOS 30 PACIENTES SEGÚN DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA ADMINISTRADA, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

DOSIS mg/m ²	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
> 881	7	10	17
≤ 881	4	9	13
TOTAL	11	19	30

OR = 1.6

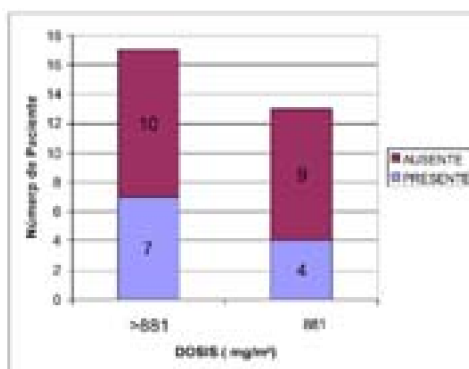


Figura N° 10: INCIDENCIA DE VOMITOS EN LOS 30 PACIENTES SEGÚN DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSA ADMINISTRADA, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

De los 11 pacientes que presentaron Vómitos, en 7 pacientes se manifestó a dosis mayores de 881mg/m² de Ciclofosfamida endovenoso con una OR de 1.6

Tabla N° 11: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON INFECCIÓN BACTERIANA SEGÚN ORGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002

INFECCIÓN BACTERIANA	Pacientes	
	N°	%
Sistema Urinario	6	37.5
Sistema Respiratorio	7	43.7
Sistema Gastrointestinal	1	6.3
Piel y anexos	2	12.5
TOTAL	16	100

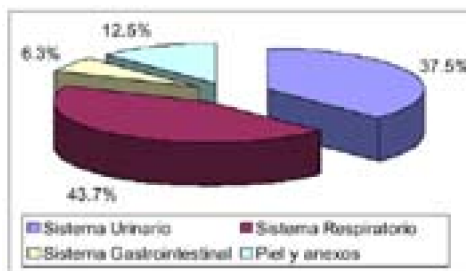


Figura N° 11: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON INFECCIÓN BACTERIANA SEGÚN ORGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002

Según los órganos y sistemas afectados; los más afectados fueron el sistema respiratorio con un 43.7% de los pacientes y el sistema urinario con el 37.5%.

Tabla N° 12: CASOS DE RAM PRESENTADOS EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO MENSUAL Y TRIMESTRAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

ESQUEMA	RAM	
	Nº	%
Mensual	61	68.5
Trimestral	28	31.5
TOTAL	89	100.0

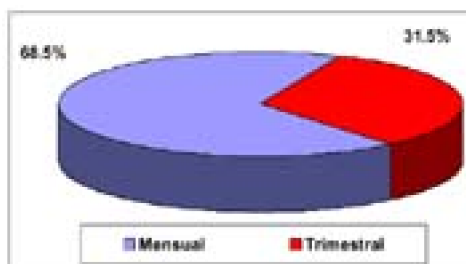


Figura N° 12: CASOS DE RAM PRESENTADOS EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO MENSUAL Y TRIMESTRAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

El mayor número de casos de reacciones adversas a medicamentos se presentó durante el esquema de tratamiento mensual en un 68.5% de los pacientes

Tabla N° 13: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN RAM MAS FRECUENTES DURANTE ESQUEMA DE TRATAMIENTO MENSUAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002

TIEMPO DE INICIO DE RAM	Leucopenia		Nauseas		Vómitos		Infecciones		Herpes	
	N° Pac.	%	N° Pac.	%	N° Pac.	%	N° Pac.	%	N° Pac.	%
1ro - 3ro. Pulso mensual	6	42.9	4	30.7	1	14.4	2	16.7	4	50
4to – 6to. Pulso mensual	5	35.7	6	46	3	42.8	7	58.3	1	12.5
7mo – 9no. Pulso mensual	2	14.3	3	23.3	3	42.8	3	25	1	12.5
10mo - 12avo. Pulso mensual	1	7.1	0	0	0	0	0	0	2	25
Pacientes totales	14		13		7		12		8	

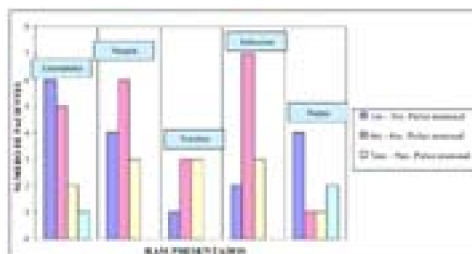


Figura N° 13: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN RAM MAS FRECUENTES DURANTE. ESQUEMA DE TRATAMIENTO MENSUAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002

Tabla N° 14: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN RAM MAS FRECUENTES DURANTE EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO TRIMESTRAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

RAM	N	%
Leucopenia	9	34.6
Nauseas	7	26.9
Vómitos	4	15.4
Infecciones bacterianas	4	15.4
Herpes zoster	2	7.7
TOTAL	26	100.0

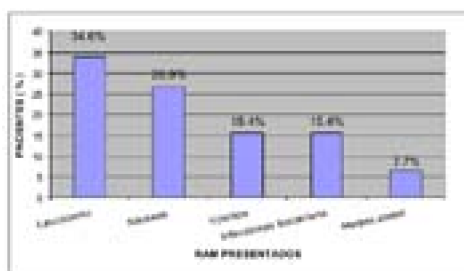


Figura N° 14: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN RAM MAS FRECUENTES DURANTE EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO TRIMESTRAL, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

La RAM más frecuente que se presentó durante el esquema de tratamiento trimestral fue la leucopenia presentándose en 9 de los 30 pacientes, seguida de las náuseas manifestándose en 7 de los 30 pacientes.

Cabe aclarar que un pacientes pudo haber presentado mas de un tipo de RAM en cualquiera de los meses de tratamiento.

Tabla N° 15: SITUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSO DESDE ENERO 1999 A SETIEMBRE DEL 2002, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

SITUACIÓN	Pacientes	
	N°	%
Completaron tratamiento.	1	3.3
Continúan tratamiento.	20	66.7
Suspensión definitiva	9	30.0
TOTAL	30	100.0

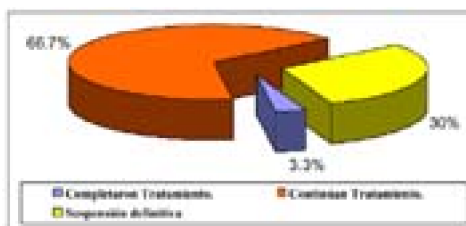


Figura N° 15: SITUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSO DESDE ENERO 1999 A SETIEMBRE DEL 2002, Servicio de Reumatología – HNGAI – Lima. 2002.

Al finalizar el estudio, observamos que el 66.7% de los 30 pacientes continuarán recibiendo tratamiento con ciclofosfamida endovenoso hasta completar el tratamiento.

RAM	TIPO DE REACCIÓN DE 1er MES	REACCIÓN DE 2do MES	RESOLUCIÓN TEMPORAL	SUSPENSIÓN DEFINITIVA
LEUCOPENIA	0	9	0	0
NEURITIS	0	0	0	0
TIPO I ALERGICA	0	0	0	0
TIPO II ALERGICA	0	0	0	0
DIAGNOSIS	0	0	0	0
ALBURNIA	0	0	0	0
DIARREA	0	0	0	0
CEFALIA	0	0	0	0
REACCIONES ADVERSAS	0	9	0	0

TABLA N°16: DECISIÓN TOMADA POR EL MEDICO CLINICO CON RELACIÓN AL TRATAMIENTO FRENTE A UNA REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA PRESENTADA, Servicio de Reumatología Hospital-HNGAI-Lima .2002

Un paciente completó el tratamiento, presentó náuseas, pero no fue necesario aplicar ninguna de las decisiones tomadas por el médico clínico

V. DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica capaz de afectar a cualquier órgano o sistema (5). Las manifestaciones clínicas, evolución y pronóstico, varían en función del órgano o sistema comprometido y de la severidad del daño. En los casos de manifestaciones clínicas severas (glomerulonefritis, compromiso del SNC, anemia hemolítica autoinmune, etc.) se recurre al tratamiento con inmunosupresores, así tenemos que la ciclofosfamida (CFA) es un medicamento muy efectivo en estos pacientes, lo cual ha sido demostrado en diversos estudios clínicos administrado vía endovenosa (EV) (31,32,33,34,36) sin embargo, este medicamento produce varios efectos adversos (nauseas, vómitos, leucopenia, infecciones, etc.) por lo que su eficacia es siempre evaluada conjuntamente con la toxicidad que produce (14,15,16,28,36,37,38).

Se sabe que el LES es una enfermedad que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes (4,6), encontrándose en nuestro estudio que el 86,7% fueron del sexo femenino y el 13,3% del sexo masculino (TablaN°1, Fig.N°1); en cuanto a las edades, la mayoría de los pacientes presentaron una edad comprendida entre los 14 – 27 años y 28 – 41 años (TablaN°2, Fig.N°2), que representan el 36,7% y 40,0% respectivamente. En un estudio retrospectivo realizado por Morovic J. (33) en 46 pacientes con LES menciona que el 84% pertenecían al sexo femenino con una edad promedio de 35 años; así mismo, Bellomio V. y col. (43) en un trabajo realizado en el Hospital de Padilla en Argentina menciona que el 90% de los pacientes en estudio eran mujeres con un promedio de edad de 31 años.

Esta clara la prevalencia del LES en las mujeres jóvenes, esto se explicaría debido a

la influencia hormonal; algunas pacientes han iniciado o reactivado la enfermedad con el uso de anticonceptivos, lo cual estaría relacionado con su contenido estrogénico (4,39,29). Se ha reportado que aproximadamente en el 65% de los casos la enfermedad comienza entre la segunda y cuarta década de la vida, el 20% de los enfermos tendría menos de 16 años y el 15% restante más de 55 años (1,2,4).

En nuestro estudio se encontró que la manifestación clínica más frecuente del LES es la nefropatía lúpica (Fig.N°3), con un 70% (21 pacientes); según diversos autores (1,4,12,13,45) la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES es el compromiso renal el cual es demostrable por anormalidades en el examen citoquímico de la orina y/o las pruebas de función renal. Con menores porcentajes encontramos pacientes con: lupus neuropsiquiátrico 3,3% (1 paciente), vasculitis 6,7% (2 pacientes), nefritis lúpica asociada a Lupus Neuropsiquiátrico 6,7% (2 pacientes), nefritis lúpica asociada a síndrome antifosfolípido 10% (3 pacientes) y nefritis lúpica asociada a lupus neuropsiquiátrico y síndrome antifosfolípidos 3,3% (1 paciente).

El esquema de tratamiento utilizado por el médico clínico en nuestro estudio consistió en administrar una dosis mensual por 06 meses seguidos de ciclos trimestrales hasta cumplir 2 años, tanto la administración mensual como la trimestral fueron ampliadas de acuerdo a la respuesta del paciente. El esquema de tratamiento a seguir fue según el protocolo aceptado por los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. y modificado por el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI). Dentro de la literatura existen diversas modalidades de administración de CFA, cuyos autores emplean pautas fijas que consisten en 06 dosis mensuales seguidas de 08 dosis trimestrales (10,13,40,41).

Valoramos la Causalidad mediante el "Algoritmo de decisión para la evaluación de las relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos" (Anexo N°2), usado por el CENAFIM-DIGEMID-MINSA; determinando así que el mayor porcentaje de las RAM encontradas fueron probables con un 39,3% (35 RAM) (TablaN°3, Fig.N°4).

Según la gravedad determinamos que el 58,4% (52 RAM) son serias (Tabla N°4, Fig.N°5), por lo que podemos decir que las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes con LES en terapia con CFA-EV son importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión del tratamiento, el 39,3% (35 RAM) no fueron serias, es decir, poco significativas o de baja intensidad, y tan solo el 2,3% (2 RAM) fueron graves.

Encontramos que el uso de Ciclofosfamida EV induce en el 100% de los pacientes algún tipo de RAM. De acuerdo a los resultados obtenidos para determinar los episodios de las reacciones adversas medicamentosas observamos que los 30 pacientes presentaron entre 1 a 5 reacciones adversas (Tabla N°5), siendo los de mayor frecuencia entre 2 a 3 episodios de RAM, presentándose en el 30% (9 pacientes) y el 23,4% (7 pacientes) respectivamente. Diversos estudios han demostrado la buena respuesta de los pacientes con LES al tratamiento con CFA-EV, en comparación a la administración con otros inmunosupresores(15,16); sin embargo, la incidencia de reacciones adversas a CFA-EV es significativamente alta (26,30,35,43,44) pero su efectividad hace que sea la droga de elección.

En la Tabla N°6, Fig.N°6 se muestra la incidencia de RAM durante el esquema de tratamiento mensual y trimestral en los pacientes que recibieron CFA-EV, los cuales fueron leucopenia (76,7%), náuseas (66,7%), infecciones bacterianas (53,3%), vómitos (33,7%), herpes zoster (33,3%), cefalea (13,3%), alopecia (13,3%) y diarrea (3,3%).

A lo largo del periodo de estudio, la RAM de mayor incidencia fue la leucopenia con un conteo de leucocitos $\leq 4000 \text{ cel/mm}^3$ (recuento considerado como límite de presentar leucopenia en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen), manifestándose en el 76,7% (23 pacientes) (Tabla N°7, Fig.N°7); así mismo, el 40% de los 30 pacientes de nuestro estudio (12 pacientes) presentaron leucopenia con un recuento menor a 3000 cel/mm^3 , resultado similar se obtuvo en un estudio realizado por M. Haubitz y col. (42) en el cual se tomó en cuenta para determinar la presencia de leucopenia un recuento de leucocitos menor a 3000 cel/mm^3 obteniendo como resultado que el 47% de los pacientes presentó leucopenia. La distribución de los pacientes con Leucopenia y el seguimiento que se haga de la RAM permite al médico clínico seguir alternativas en cuanto al esquema del tratamiento, ya sea por el fraccionamiento o disminución de dosis si las leucopenias son moderadas o por suspensión temporal o definitiva si las leucopenias presentadas son severas.

Se determinó por la medida de asociación Odds Ratio (OR) (Tabla N°8, Fig.N°8) que existe una relación entre la aparición de la leucopenia y la dosis por superficie corporal de CFA-EV administrada; es decir $OR=1,7$ significa que 16 de 23 pacientes con dosis de CFA mayores de 846 mg/m^2 tienen un riesgo 1,7 veces más de presentar leucopenia que aquellos que reciben una dosis menor o igual a 846 mg/m^2 ; por lo tanto, a mayores dosis de CFA-EV mayor es el riesgo de la aparición de la RAM.

Las náuseas y vómitos se presentaron a pesar de que los pacientes recibieron un tratamiento antiemético previo a la administración de CFA-EV según protocolo. Así tenemos que en nuestro estudio el 66,7% (20 pacientes) presentaron náuseas y el 36,3% (11 pacientes) presentaron vómitos. Estos resultados se corroboran con la literatura encontrada en Goodman y Gilman (19), USP DI (18) y Meyler's Side Effects of Drugs (23) donde se reporta que estas reacciones adversas son las más comunes al tratamiento con CFA-EV; así mismo Contreras G. y col.(35) en un estudio realizado en 59 pacientes tratados con CFA-EV reportaron que el 65% y 55% presentaron náuseas y vómitos respectivamente, sin embargo, encontramos diferencia con el porcentaje de náuseas y vómitos hallado en el estudio realizado por Bellomio V. y col. (43) que reportan la presencia de náuseas y vómitos en un 19% (16 pacientes) de los 35 pacientes estudiados.

Según la medida de asociación OR, determinamos que existe una relación entre la dosis por superficie corporal de CFA-EV administrada y la aparición de náuseas y vómitos. Es decir referente a las náuseas el $OR=1,5$ (Tabla N°9, Fig.N°9), representa que 12 de 20 pacientes que recibieron dosis de CFA mayores de 812 mg/m^2 , tienen un riesgo 1,5 veces más de presentar náuseas que los que reciben una dosis menor o igual a esta. En cuanto a los vómitos, $OR= 1,6$ (Tabla N°10, Fig.N°10) significa que 7 de 11 pacientes con dosis de CFA por encima de 881 mg/m^2 tienen un riesgo 1,6 veces más de presentar vómitos que los que reciben una dosis menor o igual a 881 mg/m^2 .

La Ciclofosfamida, debido a sus efectos en la respuesta inmune humoral y celular e independientemente de la leucopenia que produce, puede inducir a severas complicaciones infecciosas(23). En nuestro estudio, debido a que todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides vía oral (prednisona) y por el cuadro clínico de la misma enfermedad, el riesgo de presentar infecciones puede aumentar, el porcentaje de infecciones bacterianas que encontramos fue de 53,3% (16 pacientes); este resultado concuerda con el obtenido por Prior B. y col.,(44) donde se encontró que el 58% (26 pacientes) presentaron infecciones bacterianas; así mismo en un estudio realizado en la Veterans Affair Medical Center and University of Miami (35) en 60 pacientes determinaron que el 60% presentaron infecciones. En un trabajo presentado en el Congreso de Reumatología en Tucumán Argentina del año 2 000 en 35 pacientes, encontraron que la infección fue la complicación más frecuente durante el tratamiento con CFA-EV, obteniendo un porcentaje de 42,2 % (43). Las infecciones bacterianas representaron el tercer lugar de frecuencia en nuestro estudio, de ellas las infecciones del tracto respiratorio constituyen el 43,7% (7 pacientes) y las infecciones del tracto urinario el 37,5% (6 pacientes) (Tabla N°11, Fig.N°11).

En el caso de las infecciones por el Virus del Herpes zoster encontramos que un 33,3 % (10 pacientes) (Tabla N°6, Fig.N°6) adquirieron esta infección. Resultados similares se obtuvieron en el estudio realizado por Gabor G. y col.(31) en el cual determinaron que de 21 pacientes el 28,5% (6 pacientes) presentaron Herpes Zoster ; otro estudio realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en Lima – Perú 1995 (8) se determinó que de una población de 29 pacientes un 38% presentó infección por el virus del Herpes zoster.

En nuestro estudio no se encontró ningún caso de cistitis hemorrágica, esto es debido a que antes y después del tratamiento con CFA-EV los pacientes fueron adecuadamente hidratados como lo recomiendan diversos autores y especialistas para prevenir la cistitis hemorrágica por CFA en pacientes lúpicos (10,18,25).

Del total de eventos de RAM hallados (89 RAM) en los esquemas de tratamiento mensual y trimestral con CFA-EV, el esquema mensual muestra una mayor incidencia de RAM con un 68.5% (61 RAM) (Tabla N°12, Fig.N°12) A lo largo del esquema de tratamiento mensual la leucopenia (6 pacientes) y el Herpes Zoster (4 pacientes) se presentaron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento, las náuseas (6 pacientes) e infecciones (7 pacientes) se manifestaron mayormente durante el segundo trimestre del esquema mensual del tratamiento, mientras que los vómitos (3 pacientes) se evidenciaron tanto en el segundo trimestre como en el tercer trimestre del esquema mensual (Tabla N°13, Fig.N°13). En cuanto al esquema trimestral la RAM que se presentó con mayor incidencia fue la leucopenia con un 34,6% (9 pacientes) seguida de las náuseas con 26,9% (7 pacientes) (Tabla N°14, Fig.N°14)

Es importante conocer las reacciones adversas a CFA-EV, porque no prevenirlas o no atenuarlas ocasionarían en el paciente la discontinuidad del tratamiento, cambios en la dosis de CFA-EV, instalación de un tratamiento de soporte; puede provocar complicación de la enfermedad o afectar negativamente su pronóstico, requiriéndose admisión o prolongación de su estancia en el hospital.

Durante el tratamiento todos los pacientes presentaron RAM de diferentes

intensidades, lo cual motivó al clínico decidir por alternativas en el esquema del tratamiento como fraccionamiento (dosis dada en dos partes) o disminución de dosis (25% menos que la dosis anterior) y suspensión temporal o definitiva de la administración del fármaco. De los 30 pacientes sólo un paciente terminó el tratamiento debido a que no presentó reactivación de la enfermedad ni siguió con alguna de las decisiones tomadas por el médico clínico, a pesar de que presentó náuseas; 20 pacientes continuaron y a 9 pacientes se les suspendió definitivamente el fármaco (Tabla N°15, Fig. N°15). En la Tabla N°16 observamos que de los 20 pacientes que continuaron con el tratamiento a 2 de ellos se les fraccionó la dosis, a 6 se les disminuyó la dosis y a 12 se les suspendió temporalmente la administración del fármaco. Se tuvo que suspender definitivamente la administración de CFA-EV a 9 pacientes por presentar reacciones adversas con mayor intensidad, optando el clínico por la suspensión definitiva y el cambio de inmunosupresor.

CONCLUSIONES

1. El 100% de los pacientes con LES (30 pacientes) atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen que iniciaron su tratamiento con CFA-EV entre enero de 1999 y diciembre del 2001 presentaron reacciones adversas medicamentosas.

2. Las reacciones adversas presentadas en la población de estudio fueron: Leucopenia 76,7%, Náuseas 66,7%, infecciones bacterianas 53,3%, vómitos 36,7%, herpes zoster 33,3%; con menor frecuencia cefalea 13,3%, alopecia 13,3% y diarrea 3,3%.

3. Después de hallar las medidas de asociación Odds Ratio (OR) encontramos asociación entre la dosis administrada por superficie corporal y la aparición de náuseas (dosis > de 812 mg/m²), vómitos (dosis >881 mg/m²) y leucopenia (dosis > 846 mg/m²).

4. Se evaluó la causalidad según el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos, encontrándose que del total de las RAM identificadas el 38,2% fueron definidas, el 39,3 % probables y el 22,5% posibles.

RECOMENDACIONES

1. Informar al paciente de las posibles RAM que se puedan presentar durante el tratamiento y cómo atenuarlas en caso que se presenten.

2. Hacer un seguimiento de los pacientes del presente estudio para determinar los posibles efectos retardados (linfomas, cáncer) que se puedan presentar posterior al término del tratamiento.

3. Los análisis de laboratorio solicitados por el medico tratante deberán ser cumplidos por los pacientes en las fechas indicadas para detectar y corregir tempranamente las posibles RAM que se puedan presentar.

4. Documentar en las historias clínicas las Reacciones Adversas Medicamentosas encontradas en los pacientes con LES, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.

5. Hacer uso de la propuesta de guía para el manejo de la RAM más frecuentes a Ciclofosfamida Endovenosos que se presenten a lo largo del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- MOLINA J., F. MOLINA. Fundamentos de Medicina Reumatología. 5ª Edición. Corporación para investigaciones Biológicas. Medellín. 1998.
- FERREROS P., VALENTE R. Medicina Interna 4ª Edición. Harcourt. Madrid. 2000.
- ALLISON M., GERSZEN E., MARTINEZ A. Generalized connective tissue disease in a mummy from the Huari Culture (Peru). Buil. N. Y. Acad. Med. 1977; 53 (3): 292 – 301.
- BRAUNWALD E., WILSON J., ISSELBACHER K. Principios de Medicina Interna. 14ª Edición. Ed. McGraW-Hill Interamericana. Madrid. 1999.
- ACEVEDO E., BECERRA F., CALVO A. Reumatología Clínica. Editora Latina. Lima. 1991.
- KLIPPEL J. Primer On the Rheumatic Diseases. 11ª Edición. Arthritis Foundation. Atlanta. 1997.
- MENDEZ E., ESPINOZA L. Tratamiento de la Nefritis lúpica: puesta al día. Revista peruana de Reumatología. 1998; 4 (1): 33-35.
- BECERRA F., RHOR E., UGARTE C. Compromiso Neurosiquiátrico en Lupus Eritematoso Sistémico: Manifestaciones clínica, Tomografía Axial Computarizada (TAC) y resultados de terapia con ciclofosfamida endovenosa. Revista Peruana de Reumatología. 1995; 1 (1): 25-31.
- WEST S. Neuropsychiatría Lupus. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1994;

20 (1): 129-158.

ACEVEDO E., SANCHEZ C. PASTOR C. Manual de diagnóstico y tratamiento protocolos: Servicio de Reumatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Lima. 1999.

SHUBHADA A., FLOOD K. El manual Washington de Terapéutica Médica. 30ª edición. McGraw-Hil Interamericana. Washington. 2001.

PONS-ESTEL B., GENTILETT A., BATTOGLIOTTI C. Lupus Eritematoso Sistémico, aspectos clínicos y terapéuticos. 2ª Edición. Buenos Aires. 1998.

CIRUELO E., DE LA CRUZ J., LOPEZ I. GOMEZ J. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. Arthritis and Rheumatism. 1996; 39 (12): 28-34.

CONTRERAS G., PARDO V. Los acontecimientos adversos producidos por medicamentos: una patología emergente, Instituto de la Real Academia de la Farmacia. Madrid. 1999.

BOUMPAS DT., AUSTIN HA. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet, 1992; 340: 741-45.

GOURLEY MF, AUSTIN HA, SCOTT D. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or combination in patients with lupus nephritis. A randomized controlled trial. Annals Intern .Med .1996; 125: 549-57.

Vademécum Médico del Perú. Ediciones Pablo Grimberg. Lima, 1998.

Drug Information for the Health Care Profesional. USPDI 19th Ed. Massachussets. 1999.

HARDMAN J., LIMBIRD L., MOLINOFF L., GOODMAN GILMAN A. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica 9ª Ed. El Manual Moderno, S.A. México-1997.

KATZUNG B., TREVOR A. Farmacología. 2^{da} Ed. El Manual Moderno, S.A. México-1997.

CURTIS M., MORLEY C. Farmacología Integrada. Harcourt Brace. Madrid 1998.

FLORES J. Farmacología Humana. 3ª Ed. Masson, S.A. Barcelona. 1997.

DUKES M., ARONSON J. Meyler's Side Effects of Drugs. 14ª Ed Elsevier. 2000.

SEGAMI I., DEL AGUILA R., VELARDE L. Urological Toxicity in systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients treated with intermitent IV-cyclophosphamide. A international journal Programand abstracts from the fifth international conference on SLE. 1998; 7:77.

ROCHA F., OLIVEIRA, K. Cistitis Hemorrágica inducida por ciclofosfamida. Revista Brasileira de Reumatología. 1997; 37 (2): 89-92.

KLIPPEL J. Is aggresive therapy effective for lupus?. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1993; 19 (1): 249-259.

CHIU C., SING C., WOON R. Risk Factors for ovarian failure in patients with sistemic Lupus Eritematosus Receiving Cyclophosphamide Therapy. Arthritis and Rheumatism. 1998; 41 (5): 831-837.

BOUMPAS DT, AUSTIN HA., SCOTT D. Risk for sustained amenorrea in patients with

- Systemic Lupus Erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy *ann inter med.* 1993; 119 (5): 366-369.
- COOPER G., DOOLEY H., TREADDWELL E. Hormonal, environmental and infectious risk factors for developing systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 1998; 41 (10): 1714-1724.
- CHA T. Efficacy of Mycophenolato Mofetyl in patients with diffuse proliferativa lupus nephritis. *The New England Journal of Medicine.* 2000; 343 (16): 1158-1164.
- GABOR I., HOWARD A. Combination therapy with pulse Cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone. Improves long term renal out come withou toxicity in patients with Lupus Nephritis. *Annals Internal of Medicine.* 2001; 135 (4): 251-258.
- MOKC, YONG KY. Predictors and outcome of renal flares after succesful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis and Reumatis.* 2004; 50 (8): 2559-68.
- MOROVIC-VERGIES J, GALESIC K. Intermittent intravenous administration of cyclophosphamide in patients with lupus nephritis. *Acta Med Croatica.* 2004; 58(1):13-7.
- WANG LC, YANG YM. Retrospective analysis of the renal outcome of pediatric lupus nephritis. *Clinical Rheumatology.* 2004; 23 (4): 318-23.
- CONTRERAS G. PARDO V. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *New England Journal of Medicine.* 2004; 350 (10) : 971-980.
- AUSTIN HA, KLIPPEL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New England Journal of medicine.* 1986; 314 (10): 614-619.
- PETRI M. Cyclophosphamide: New approaches for systemic lupus erythematosus for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004; 13(59): 366-71.
- STEINBERG AD, STEINBERG SC. Longterm preservation of renal function in patients with lupus nephritis reaciving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis and rheumatism.* 1991; 34: 945-950.
- VIDAL L. , CORNALES J. Bases y Principios en Reumatología. 2º Edición. Boehringer Ingelheim. Lima-Perú. 1997.
- BANSAL V. , BETO J. Treatment of Lupus Nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *American Journal of Kidney Disease.* 1997; 29 (2):93-99.
- KOLLEF M. ,ERIZENAUER R. Predicting out come from intensive care for patients with Reumatologic Disease. *The Journal of Rheumatology.*1992; 19 (8): 1260-62.
- HAUBITZ M., SCHELLONG S.,SCHUREK HJ. Intravenous pulse versus administration of cyclophosphamide. *Arthritis and Rheumatism.* 1999; 42 (9): 2019-2022.
- BELLOMIO V. , CUNLO S. Ciclofosfamida en Lupus Eritematoso Sistémico. XXXV Congreso Argentino de Reumatología . Tucumán. 2000.
- PRIOR B. BOLOGNA S. Risk factor for serius infecction during treatment with CFA and high-dose Corticosteroides for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 1996; 39 :1475-1482.
- HARISDANGKUL V., NILGANUWONGE S. Cause of death of sistemic lupus erithematosus: a pattern based on age at onset. *South Medical Journal.* 1987; 80:

1249-1253.

MOLERO D, JIMÉNEZ E. Manual de Normas y procedimientos del Servicio de Farmacovigilancia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima. 1 997.

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA, MINSA – DIGEMID. Resolución Directoral N° 354 –99 – dg - digemid. 1 999.

LEY GENERAL DE SALUD. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines. 1 997.

<http://www.minsa.gob.pe/infodigemid>

NARANJO C., BUSTO, U. Método de Ensayos Clínicos de Medicamentos : Conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. OPS. 1992.

VERBLOET D., DURHAM S. Adverse Reaction to Drug. British Medical Journal.1 998; 316: 1511-1514.

DOMÍNGUEZ A., HURLE G. Los acontecimientos adversos producidos por medicamentos: una patología emergente , Instituto de la Real Academia de la Farmacia. Madrid. 1999.

ANEXOS

ANEXO 1: FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS CLINICOS

NOMBRES Y APELLIDOS		Nº HC				
EDAD		SEXO				
MANIFESTACIONES CLINICAS						
NOMBRE RAM	1	TELÉFONO DEL RESIDENTE AL PRESENTARLE LA RAM	DIRECCION DEL CLINICO EN EL MOMENTO DE RAM			
	2		101	102	104	105
	3					
	4					
Neumonía						
Virus						
Leishmaniasis*						
Infección Fúngica						
Empiema costal						
Tuberculosis**	SI					
Neumotórax	SI/NO/NI					
	SI					
	NO					
Angina						
Caldo						
Quemadura						

1: Neumonía de Pulmón
 2: Virus
 3: Neumotórax
 4: Neumotórax de RAM
 * Bacteriana o Fúngica
 ** Determinada en los exámenes de Laboratorio
 101: Neumotórax Simple
 102: Neumotórax Complejo
 104: Hemotórax
 105: Pleuroespondiloma de Costas

ANEXO 2: ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LAS RELACIONES DE CAUSALIDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

a) SECUENCIA TEMPORAL

Valora el tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos.

1	Administración del fármaco antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre en cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.	COMPATIBLE	+2
2	Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej; aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis.	COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	+1
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.	NO HAY INFORMACION	0
4	Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. Una nepladia o un cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.	INCOMPATIBLE	-1
5	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y < reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la administración.	RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO	+2

b) CONOCIMIENTO PREVIO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEDAS posteriores, Ficha Técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.	RAM BIEN CONOCIDA	+2
2	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento.	RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	+1
3	Relación medicamento – reacción no conocida.	RAM DESCONOCIDA	0
4	Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento – reacción.	EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACION	-1

C) EFECTO DEL RETIRO DEL FÁRMACO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con ciclofosfamida endovenoso en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo

1	El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.	LA RAM MEJORA	+2
2	La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6)	LA RAM NO MEJORA	-2
3	El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	+1
4	No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM MEJORA	-2
5	En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento	NO HAY INFORMACION	0
6	El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación.	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	0
7	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	+1
8	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	+1

d) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso.

1	Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.	POSITIVA : APARECE LA RAM	+3
2	Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable.	NEGATIVA : NO APARECE LA RAM	-1
3	No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto.	NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE	0
4	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	0
5	Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado.	REACCION PREVIA SIMILAR	+1

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1	La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación con el medicamento evaluado.	EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	-3
2	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento.	EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	-1
3	No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar.	NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	0
4	Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.	NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	+1

f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD +1

g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc) +1

h) GRAVEDAD

NO SERIO : Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no amerita suspensión de tratamiento.

SERIO : Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

GRAVE : Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA	Falta información.
IMPROBABLE	<= 0
CONDICIONAL	1 - 3
POSIBLE	4 - 5
PROBABLE	6 - 7
DEFINIDA	> = 8
GRAVEDAD	No serio - Serio - Grave

ANEXO 3:PROPUESTA DE GUIA PARA EL MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS A CICLOFOSFAMIDA ENDOVENOSO EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: NAUSEAS Y VOMITOS, INFECCIONES Y LEUCOPENIA

A continuación se propone una guía para el manejo de las RAM más frecuentes a Ciclofosfamida endovenoso que se presentan en los pacientes con LES en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Estas sugerencias fueron tomadas de las historias clínicas, dadas estas por el medico clínico tratante y médicos clínicos de interconsulta, como también sugerencias dadas por enfermería.

NAUSEAS Y VÓMITOS

Para evitarlas o atenuarlas, administrar 30minutos antes de iniciar el pulso con CFA endovenoso: 02 ampollas de dexametasona (4mg/2ml) endovenoso y 03 tabletas de metoclopramida de 30mg en dosis única y luego condicional a nauseas (12).

- En caso que el paciente presente reacción adversa a metoclopramida (nistagmo, ansiedad), suspenderlo y administrar una tableta de Dimenhidrinato de 50mg condicional a náuseas. Si el paciente es un niño, se ajustará la dosis según su peso.

- Si se presentaran náuseas severas y vómitos incontrolables (persisten a pesar de la administración de metoclopramida o dimenhidrinato) administrar en el siguiente pulso una ampolla de Ondansetrón 8 mg/ml endovenoso, 30 minutos antes de la administración de CFA.

- Para atenuar las náuseas o vómitos otra alternativa es disminuir la dosis de CFA en un 25% o fraccionarla , administrando sólo la primera mitad de la dosis indicada y la otra mitad restante en 15 días.

Recomendaciones : El paciente debe seguir una dieta adecuada (baja en grasas) días antes y después de la administración de la CFA. Es importante continuar con la medicación a pesar de las molestias gástricas a menos que el clínico recomiende algún cambio en el tratamiento (disminución, fraccionamiento de dosis).

INFECCIONES

- **Bacterianas** .- Si los pacientes contraen infecciones bacterianas deberán seguir un tratamiento con antibióticos según el germen aislado. Dependiendo de la gravedad de la infección contraída se administrará antibióticos por vía oral o endovenoso según severidad del caso. Los pacientes con un cuadro de infección no complicada seguirán un tratamiento ambulatorio con antibióticos vía oral y los pacientes que requieren tratamiento con antibióticos vía endovenosa serán hospitalizados hasta finalizar el tratamiento. Cuando el paciente presente un cuadro infeccioso el clínico decidirá por una suspensión temporal hasta que el paciente se recupere o por una suspensión definitiva con CFA EV si el cuadro infeccioso persiste.

- **Virus** .- Para el caso del Virus del Herpes zoster se suspenderá el tratamiento con CFA EV temporalmente por tres meses por el riesgo de infección generalizada grave, por otro lado el clínico evaluará si la suspensión debe ser definitiva. Se administrará aciclovir vía oral o endovenoso según la indicación del clínico, en dosis adecuadas para pacientes inmunosuprimidos . Para aliviar el malestar de la picazón, provocado por las vesículas que aparecen por el Herpes zoster, aplicar toques de Agua de Alibour, 3 veces al día.

Recomendaciones : De acuerdo con la fisiopatología de la enfermedad, el tratamiento implica el uso de drogas específicas como corticoides y citotóxicos, las cuales originan inmunosupresión a los pacientes, haciéndolos susceptibles a Infecciones (3, 5) por lo que se debe evitar el contacto con personas con infecciones bacteriana o víricas, especialmente durante los periodos en los que los recuentos sanguíneos son bajos.

LEUCOPENIA

Al 11° día después del tratamiento con CFA endovenoso, se tomará un hemograma a cada paciente:

- Si el recuento de leucocitos es menor a 4 000 cel/mm³ se considerará leucopenia.

- Si el recuento llegara a ser menor a 2 000 cel/mm³, se procederá a reducir la dosis de CFA en un 25% o a fraccionarla.

- Si los valores de leucocitos se mantienen bajos (a pesar de la disminución o fraccionamiento de la dosis de CFA), no se aplicará el siguiente pulso.

- Si el recuento de leucocitos llegara a ser menor a 1,000 cel/mm³ y persiste, se suspenderá el tratamiento, procediendo inmediatamente a administrar el factor estimulante de colonias granulocíticas humanas (Filgrastim).

Recomendaciones : El paciente debe cumplir con tomar la muestra hematológica al 11° día después del pulso, para que en caso de presentarse leucopenia esta sea controlada con las especificaciones detalladas anteriormente.

ANEXO 4: Dosis de CFA por superficie corporal en el momento de la RAM

CON NAUSEAS

n = 20

=====

Promedio de Dosis =

$$\frac{\sum \text{Dosis mg/m}^2}{n} = 812 \text{ mg/m}^2$$

CON VOMITOS

n = 11

Pacientes	15	22	8	2	14	30	1	29	24	5	21
Dosis mg/m ²	1000	1000	1000	1000	1000	952	900	857	729	629	621

Promedio de Dosis =

$$\frac{\sum \text{Dosis mg/m}^2}{n} = 881 \text{ mg/m}^2$$

CON LEUCOPENIA

n= 23

=====

Promedio Dosis ==

$$\frac{\Sigma \text{Dosis mg/m}^2}{n} = 846 \text{ mg/m}^2$$

ANEXO 5: Ultima dosis de CFA por superficie corporal de pacientes que no presentaron RAM

SIN NAUSEAS

n = 10

Pacientes	3	7	11	12	13	18	20	23	25	27
Dosis mg/m ²	1000	510	1135	484	1000	685	500	1000	1000	764

SIN VOMITOS

n = 19



SIN LEUCOPENIA

n = 7

Pacientes	6	7	11	16	19	25	29
Dosis mg/m ²	820	510	1135	1000	690	1000	1000

ANEXO 6

FARMACOVIGILANCIA

Según la OMS Farmacovigilancia son todos los métodos de identificación, evaluación y prevención de las Reacciones Adversas a Medicamentos durante su utilización con los humanos (46).

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA

La DIGEMID es el encargado de la notificación, registro y la evaluación sistemática de la información concerniente a las reacciones adversas a medicamentos (46).

MARCO LEGAL DE LA FARMACOVIGILANCIA EN EL PERU

En la actualidad el Perú cuenta con el “Sistema Peruano de Farmacovigilancia” creado el 22 de abril de 1999. La coordinación está a cargo del Centro Nacional de Farmacovigilancia e información del Medicamentos (CENAFIM), órgano de asesoría técnica científica de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y drogas (47).

La oportuna comunicación de la falta de eficacia o efectos indeseados, conlleva una gran responsabilidad, sobre todo teniendo en cuenta la Ley General de Salud No 26842 del 23 de Diciembre de 1997 y su reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de los Productos Farmacéuticos y Afines, en el Art. 136 al 139, en los que se dispone la obligatoriedad del reporte, así también del análisis y las medidas legales a tomar frente a los eventos adversos (48).

REACCIONES ADVERSA MEDICAMENTOSA

La OMS (Organización Mundial de la Salud) en 1969 y la OPS (Organización Panamericana de la Salud) definen la reacción adversa al medicamento (adverse event, adverse drug reaction, ADR, adverse reaction) como “Todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis utilizadas normalmente como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad con el objeto de modificar una función biológica” (49,50).

The Food Drug Administration (FDA), considera como RAM. “Cualquier experiencia no deseada asociada con el uso de un medicamento, se considere o no directamente relacionada con él; por tanto, cualquier efecto colateral, daño, toxicidad o reacción de hipersensibilidad o fallo de la reacción farmacológica esperada” (51).