

112401

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

3



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ.

HIPERSENSIBILIDAD A LA CICLOFOSFAMIDA TRATADA
CON DESENSIBILIZACION EN UN PACIENTE CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN RECAIDA:
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE
LA LITERATURA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. BEGONIA CASAS BECERRA

ASESORES: DR. MIGUEL ANGEL ROSAS VARGAS
DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO
DR. JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE.



MEXICO, D.F.

2007

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

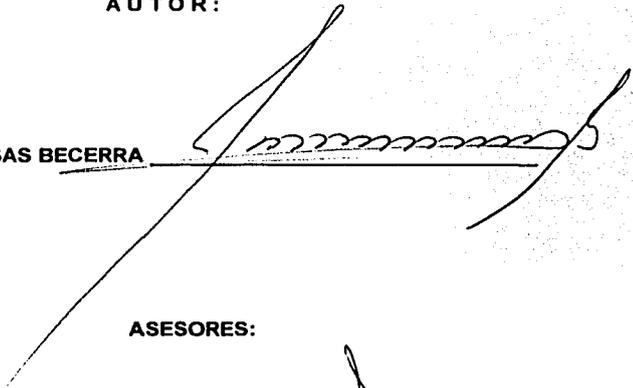
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

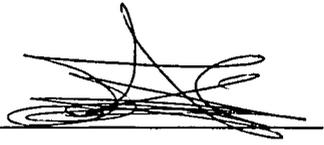
AUTOR:

DRA. BEGONIA CASAS BECERRA



ASESORES:

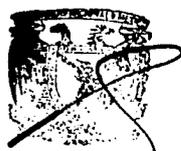
Dr. MIGUEL ANGEL ROSAS VARGAS



Dra. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO



Dr. JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2001

INDICE:

1. INTRODUCCION.....	3
2. OBJETIVO.....	7
3. MATERIAL Y METODOS.....	8
4. MARCO TEORICO.....	9
5. CASO CLINICO.....	14
6. RESULTADOS.....	15
7. CONCLUSION.....	16
8. BIBLIOGRAFIA.....	17

1.-INTRODUCCION:

La ciclofosfamida (CFM) es un fármaco citostático usado como antineoplásico e inmunosupresor. La hipersensibilidad a la CFM ha sido reportada en pacientes con linfoma, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Burkitt, mieloma múltiple, lupus eritematoso sistémico¹⁻⁴. Perteneció al grupo de la oxafosfamida y está químicamente relacionada con el nitrógeno de mostaza. La ciclofosfamida es inactiva in Vitro y es activada por las enzimas microsomales hepáticas, metabolizándola a la 4-hidroxíciclofosfamida, la cual está en equilibrio con un compuesto llamado aldofosfamida. Esta se transforma en acroleína y un metabolito alquilante, la dosforamida mostaza. Los efectos urotóxicos de la ciclofosfamida son atribuidos a la acroleína. Hasta el momento actual no existen estudios para evaluar la resistencia cruzada de la ciclofosfamida, particularmente con otros citostáticos relacionados estrictamente con ella, como la ifosfamida o algunos otros agentes alquilantes.

Biodisponibilidad

La ciclofosfamida es absorbida casi totalmente en el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos y sus metabolitos tóxicos han sido determinados en pacientes con cáncer tratados por vía intravenosa y por vía oral. Cuando se comparó el área plasmática bajo la curva, no hubo diferencias significativas entre los distintos metabolitos, lo que sugiere que ambas vías de administración tienen la misma eficacia.

Su unión a proteínas plasmáticas, in Vitro solo pequeñas cantidades del medicamento se ligan. En un paciente se encontró el 24% de la ciclofosfamida no metabolizada.

En el hombre, después de la administración de una dosis intravenosa de ciclofosfamida marcada , se detectaron niveles durante las primeras 24 hrs y hasta 72 horas después se encontraron metabolitos.

La distribución a los distintos órganos, ha sido investigada en varias especies animales Su concentración mas alta ocurrió en el hígado, intestinos, vesícula biliar, riñones, vejiga urinaria, vasos y ganglios linfáticos y medula roja. Este medicamento cruza la barrera hematoencefalica y ha sido encontrada en liquido cefalorraquídeo de monos Rhesus. También atraviesa la barrera placentaria con una concentración de aproximadamente el 25% de la alcanzada en el plasma , siendo medida en liquido amniótico.

El tiempo promedio de vida media serica es de 7 hrs. para adultos y 4 hrs. en los niños. Por lo que la administración continua de este fármaco produce acortamiento del tiempo de su vida media.

Comparado con otros citotóxicos la toxicidad aguda es relativamente baja. Esto ha sido probado en experimentos realizados en ratones, cobayos, conejos y perros.

La toxicidad crónica, produce lesiones hepáticas, manifestaciones como degeneración grasa seguida de necrosis. La mucosa intestinal no es afectada.

En experimentos realizados en animales, la ciclofosfamida y sus metabolitos activos , mostraron efectos mutagénicos y carcinogeneticos estos efectos teratogenicos se han demostrado en varias especies de animales, incluyendo los ratones, ratas, conejos, También se han reportado varias alteraciones esqueléticas y de tejidos blandos.

Las indicaciones de este farmaco son en regimenes quimioterapeuticos como monoterapia o combinada sobre todo en leucemias, linfoblásticas o mileociticas , aguda o crónicas , linfomas malignos , enfermedad de Hodgkin , linfoma no Hodgkin , plasmatocitoma , tumores sólidos malignos , metastáticos o no metastáticos , cáncer de ovario y de testículo , cáncer de mama, de pulmón de células pequeñas , enfermedades autoinmunes progresivas , tratamientos inmunosupresores en transplantes de órganos.

Los efectos secundarios reportados son causa de una alta morbilidad con una frecuencia de 0.2 - 29% .⁵

La hipersensibilidad a la CFM se presenta con una incidencia baja, menos del 25 casos reportados.⁶, Los efectos incluyen urticaria, angioedema o ambas⁷⁻¹³

Reacciones anafilácticas como cutáneas, respiratorias y manifestaciones vasculares^{3,14,15-19} y vasculitis cutánea^{4, 20}.

Es un agente alquilante. Una prodroga que se transforma en el organismo dentro de productos con actividad alquilante citotóxica. Los metabolitos de la CFM son conocidos; La droga es transformada en 4-hidroxi-ciclofosfamida, posteriormente transformándose a alfosfamida.

El último es transformado por oxidación enzimática en el carboxifosfamida y entonces en mostaza nitrogenada, o por oxidación espontánea en mostaza de fosoramida y acroleína⁴. Se han reportado efectos adversos al fármaco mediados por un mecanismo de hipersensibilidad de la clasificación de Gell y Coombs, cuando se sospecha mecanismo tipo I las pruebas cutáneas con CFM son de utilidad y ya sea con CFM o con sus metabolitos activos, sin embargo una prueba negativa no descarta el evento adverso.

2.-OBJETIVO

El objetivo de esta tesis es describir el caso de un paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda el cual presento recarga a testículo derecho presentando una reacción a medicamento quimioterapeutico (Ciclofosfamida), y como única opción terapéutica, fue necesario e insustituible la realización de una desensibilización a este medicamento la cual se logro en forma exitosa, por lo que se expone el esquema de desensibilización a seguir y una revisión extensa de la literatura.

3.-MATERIAL Y METODOS.

FUENTE:

Caso clínico.

Se tomo el caso al ser inter consultados por el servicio de oncología del Hospital Infantil de México, tratándose de un paciente con leucemia linfoblástica aguda en recalda a testículo el cual presento reacción a la ciclofosfamida , medicamento esencial para su tratamiento quimioterapeutico.

Protocolo de pruebas cutáneas.

El primer paso fue la realización de una prueba cutánea e intradérmica llevadas a cabo en el laboratorio de alergia, se uso CFM preparado intravenoso (Mead Johnson and Co Evansville). Las pruebas cutáneas por prick así como intradérmicas a una dilución de (10 mg/ml y 1 mg/ml). Control positivo de Histamina a 1 mg/ml (prick) y 0.1 mg/ml (ID) Y negativo con glicerina, respectivamente. En cuanto a la preparación de la dilución se realizo con solución salina 0.9% usándola 10 min después de su preparación. Primero por prick y posteriormente intradérmica, observando el resultado 30 min después. Se tomaron signos vitales cada 15 min.

Protocolo de esquema de desensibilización.

El procedimiento de desensibilización fue llevado acabo en una sala de terapia intensiva con un monitor de signos vitales así como toma de oxigeno, saturometro de pulso, y un equipo de emergencia (equipo rojo) para cualquier eventualidad. El paciente se prepara previamente tomando una Biometría hemática, química sanguínea así como examen general de orina basal. Se realizaron diluciones antes del inicio del procedimiento a una dilución de 0.12 mg duplicando la dosis hasta alcanzar una dosis acumulada de 1500 mg, siendo aplicada cada dilución con intervalo de 15 minutos contando un total de 5 hrs. Se siguió un monitoreo estrecho de los signos vitales así como sus condiciones generales durante todo el procedimiento.

Revisión de la literatura.

Se realizo una revisión extensa de la literatura de los últimos 10 años.

4.- MARCO TEORICO

Las reacciones adversas a medicamentos son un problema grave en la practica medica. Puede ser definida como una respuesta inesperada o indeseable que ocurre con una dosis apropiada del fármaco durante el tratamiento.

La incidencia en la población en general es del 2 % y de estas 2.5% a 5% son motivos de hospitalización. En pacientes internados y del servicio de urgencias medicas la prevalencia oscila entre el 6 y 15%. Mas del 75% son causados por intolerancia y solo un 5 a 10% por alergia o hipersensibilidad. La incidencia de las reacciones fatales es de 0.001% en pacientes quirúrgicos al 0.1% para pacientes médicos hospitalizados. Existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desencadenar una respuesta de hipersensibilidad a un fármaco, dentro de los principales se encuentran la naturaleza del fármaco que es la capacidad de sensibilización del fármaco dependiente de la reactividad a las proteínas de sus metabolitos y ocasionalmente por contaminantes menores; la sensibilización cruzada que es muy común en sustancias que tienen un grupo amino libre en la posición para el anillo benceno, como la procaina, benzocaina, sulfonamidas. Otro factor es la vía de administración casi siempre la vía oral así como lo aerosoles son poco inmunogenicos en comparación con la vía parenteral; El grado de exposición al fármaco siendo más potente la sensibilización a dosis altas, y la terapia concomitante con otros fármacos.

Otros factores importantes son los del paciente tales como la edad y sexo las reacciones cutáneas tópicas son mas frecuentes en niños así como en el adulto es mas frecuente en mujeres. La predisposición genética se ha visto que los pacientes atopicos desencadenan mas hipersensibilidad inmediata a la penicilina, reacciones previas a medicamentos sobre todo en aquellos pacientes que han presentado anteriormente reacción medicamentosa a penicilina tienen mayor riesgo de presentar reacción a otro medicamento.

Ciertas patologías tales como falla hepática, renal, infecciones por virus del Epstein Barr, citomegalovirus, leucemia linfoide crónica, uremia, SIDA, etc.

pueden alterar las vías metabólicas e inducir variación de la respuesta inmunológica al fármaco.

Las bases bioquímicas de un fármaco son importantes para que un medicamento sea antigénico debe tener un peso molecular mayor de 5,000 daltons, considerándose antígenos completos en el sentido habitual y por tanto inductores eficaces de la respuesta inmune. Cuando las sustancias tienen un peso molecular menor la inmunogenicidad es débil o esta ausente. Si es menor de 1000 daltons se le conoce como hapteno y no es inmunogeno a menos que se una a una proteína o glicoproteína o macromolécula acarreadora, formando un complejo inmunogenico estable.

La clasificación de la reacción a fármacos de utilidad practica es en no prevenibles(toxicidad o dosis excesiva, efectos colaterales, interacción medicamentosa, efectos secundarios) y no prevenibles (intolerancia, idiosincrasia, hipersensibilidad o alergia coincidentales, psicológicas), actualmente se clasifican de acuerdo a Gell y coombs en inmunológicas y no inmunológicas (pseudo alérgicas, de intolerancia, idiosincrasia y reacciones adversas a medicamentos en pacientes infectados con VIH).

Las reacciones pseudo alérgicas o anafilactoides presentan un mecanismo fisiopatologico no alérgico con acción sobre la vía de la citosina, la cascada de la coagulación, la vía alterna del complemento. Presentan signos y síntomas de anafilaxia por la acción directa y no especifica del fármaco sobre células cebadas, que producen liberación de mediadores, generalmente es causado por anestésicos, así como medios de contrastes yodados.

La reacción por intolerancia se define como aquella respuesta exagerada a una dosis normal o baja del fármaco, por ejemplo asma inducida por aspirina, los bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina, (captopril) ocasionando tos, agioedema y urticaria.

Las reacciones indiosincráticas o farmacogenicas son reacciones no relacionadas con las propiedades farmacológicas conocidas del fármaco y

pueden ser debidas a alteraciones biológicas que resultan de la presencia de enfermedades metabólicas genéticamente determinadas.

Las reacciones a medicamentos en pacientes con VIH con enfermedad activa, la incidencia esta relacionada con el grado de inmunodeficiencia, sin embargo su fisiopatogenia es desconocida. Además hay que recordar que muchas reacciones adversas a fármacos no tienen mecanismos inmunológicos como la sobredosis ,efectos colaterales ,secundarios e interacción medicamentosa

La sobredosis o toxicidad es una reacción toxica debida a exceso del fármaco o alteración de la excreción. Por ejemplo los amino glucósidos en la insuficiencia renal provocando ototoxicidad.

La interacción medicamentosa de dos o mas drogas administrados simultáneamente o secuencialmente pueden actuar independientemente uno de otro o pueden interactuar aumentando o disminuyendo la respuesta produciendo así una reacción imprevista.

Adentrándonos en los mecanismos inmunológicos tenemos que existen cuatro mecanismos implicados propuestos por Gell y Coombs (tipo I a IV) Es probable que participe mas de una reacción concreta, pero frecuentemente predomina alguno de ellos.

La tipo I conocida como anafiláctica o inmediata, son reacciones mediadas por IgE , su patogenia es debida a la estimulación de las células cebadas y basofilos por la unión de la IgE fija en la superficie con un antígeno (medicamento o hapteno), con el consecuente cambio estructural de la célula, produciendo liberación de mediadores (histamina, factores quimioatrayentes del eosinofilo, neutrofilo, basofilo, plaquetas, PAF, etc...) expresándose clínicamente como un estado de choque anafiláctico al producir vaso dilatación, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular ,acumulo de células inflamatorias con daño al endotelio en órganos blando (

piel, intestino, riñón, aparato gastrointestinal, sistema respiratorio, etc.) con síntomas correspondientes a afección de estos aparatos y sistemas.

Las manifestaciones más frecuentes de la alergia a medicamentos son las dermatológicas, como urticaria y angioedema, erupciones exantemáticas y aparecen pocos minutos o en forma tardía después de varias horas o días. Algunas de estas manifestaciones retardadas se deben a la combinación de varias reacciones de hipersensibilidad a nivel respiratorio, las más habituales son el asma. La lista de medicamentos capaces de inducir estas reacciones es muy larga, siendo los más conocidos las benzodiazepinas, cefalosporinas, seguidas de las sulfas, quimopapaina, insulina, gammaglobulina, dextran y nitrofurantoina.

En cuanto a la ciclofosfamida que es un medicamento quimioterapéutico usado ampliamente en pacientes oncológicos y con inmunodeficiencia se considera que posiblemente esta implicada una respuesta de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE. Este medicamento tiene una molécula de bajo peso molecular por lo que requiere unirse a una proteína acarreadora para formar un complejo inmunogénico.

La hipersensibilidad tipo II son las llamadas citotóxicas mediadas por anticuerpos de IgG e IgM fijados en la superficie de las células propias donde el daño se origina por tres mecanismos.

Primero el fármaco o su metabolito una vez que está en la superficie celular es reconocido por la fracción Fab del anticuerpo, dejando libre la fracción Fc, la cual va a ser reconocida por células asesinas naturales que producen lisis. El ejemplo clásico es la anemia hemolítica autoinmune producida por penicilina, quinidina, dipirona, ácido nalidixico, etc. la púrpura trombocitopenica por el acetaminofen, sales de oro y la granulocitopenia.

Una vez unido el anticuerpo al antígeno que se encuentra en la superficie celular, activa el complemento para causar lisis.

Cuando un fármaco unido a la célula diana hace que se produzca anticuerpos, no solo contra este, sino también sobre los determinantes

antigénicos de la célula blanco (grupos sanguíneos) activando de esta manera el complemento de forma semejante a la metil dopa, en la cual se ha reportado que produce anticuerpos contra Rh.

La hipersensibilidad tipo III es causada por complejos inmunes es desencadenada cuando un medicamento o su metabolito se unen con anticuerpos del tipo IgG e IgM formando complejos inmunes que circulan, depositándose en diferentes tejidos, donde la acción del complemento produce daño. El ejemplo clásico es la enfermedad similar a la del suero, causada por penicilina, sulfonamidas, ácido nalidixico, estreptomycin, o el síndrome lupico, desencadenado por hidralacina, fenotiacinas, isoniacida, etc.

La hipersensibilidad tipo IV es producida por daño mediado por células. El fármaco es capturado por células presentadoras de antígenos y llevado ante un linfocito T quedando este sensibilizado. En una exposición subsecuente se activan estos, liberando interleucinas y factores quimioatrayentes que facilitan la llegada de macrófagos y eosinófilos causantes del daño tisular por inflamación. La dermatitis de contacto esta incluida aquí tal como la neomicina 30.

En los pacientes con hipersensibilidad a la ciclofosfamida los mecanismos no están plenamente conocidos así como se sigue desconocidos la de muchos otros medicamentos quimioterapeúticos, se ha involucrado primordialmente el tipo I mediado por IgE, y solo existe en la literatura la descripción de un caso donde consideran una reacción anafilactoide 1.

5.-CASO CLINICO

Un paciente de 13 años de edad con leucemia linfoblástica aguda, diagnosticado en 1993 el cual recibió quimioterapia hasta 1996 quedando en vigilancia. Él presenta una recaída a testículo derecho y reinicio quimioterapia.

En 1999 el fue tratado con 4 ciclos de CFM intravenoso, durante el ultimo presento prurito, eritema maculo popular así como ansiedad.

El paciente no presenta síntomas sistémicos y su examen demostró una presión arterial normal 120/60mmhg, frecuencia respiratoria 18/min. y una frecuencia cardiaca 98/min.

Se administro hidrocortisona así como difenihidramina, se traslado a la terapia intensiva recuperándose gradualmente en el transcurso de 8 hrs. con una buena respuesta a tratamiento .

El paciente fue valorado por el servicio de alergia con diagnostico de hipersensibilidad a la ciclofosfamida, se realizo historia clínica alérgica encontrando ausencia de atopia , así como no antecedentes de reacción medicamentosa, a la exploración física se encontró alopecia así como piel seca con eritema maculopapular generalizado, se realizaron exámenes de sangre encontrando una biometría hemática normal así como química sanguínea (glucosa, electrolitos), pruebas de funcionamiento hepático y renal normal. Se decide realizar pruebas cutáneas tanto por prick como intradérmicas con estrecho monitoreo. Se decide la realización de desensibilización a este medicamento ya que era indispensable para el tratamiento del paciente poniendo ante todo que no era posible sustituir por otro medicamento quimioterapeutico y poniendo riesgo ante beneficio.

El procedimiento de desensibilización fue realizado en una terapia intensiva con monitoreo de 8 hrs. Vigilando estrechamente su estado hemodinámica durante el mismo.

6.-RESULTADOS:

Las pruebas cutáneas realizadas tanto por prick como intradérmicas se realizaron a la semana siendo negativas. El control positivo a la histamina resulto con 4+ con un diámetro de $\geq 0.5\text{cm}$ con eritema $> 2.5\text{cm}$.

Durante el procedimiento de desensibilización sus signos vitales fueron normales y sin modificaciones de sus condiciones clínicas; aceptando adecuadamente la dosis de CFM sin problemas.

ESQUEMA DE DESENSIBILIZACIÓN:

00: 15 h.....0.12mg
00: 30 h.....0.24mg
00: 45 h.....0.48mg
01: 00 h.....0.97mg
01: 15 h.....1.97mg
02: 00 h.....3.90mg
02: 15 h.....7.80mg
02: 30 h.....15.60mg
02: 45 h.....31.30mg
03: 00 h.....62.30mg
03: 15 h.....125.00mg
03: 30 h.....250.00mg
04: 45 h.....500.00mg
05: 00 h.....1500.00mg

.7.-CONCLUSIONES:

Nosotros observamos que la desensibilización intravenosa de la CFM es efectiva.

La alergia a droga puede ser clasificada en hipersensibilidad tipo I mediada por IgE , TIPO II o citotóxica ; tipo III mediada por complejos inmunes y tipo IV medida por respuesta celular inmune .²¹

La CFM es una molécula de bajo peso molecular que forma un complejo inmunogenico al unirse a una proteína acarreadora. La alergia a la CFM puede ser medida por IgE posiblemente⁶.

La reacción a la CFM puede ser inmediata,^{15,18,19} o tardía^{4,10,22}.

Existe una caso informado de un ataque inmediato por Prausnitz-Küstner donde confirma la presencia de anticuerpos IgE en forma inmediata así como prueba de prick positiva a la CFM^{16,19}

En cuanto a reacciones tardías, se han presentado pruebas positivas a los metabolitos de la droga¹⁰.

También se ha informado un caso de reacción temprana y tardía con pruebas cutáneas positivas a CFM, 4-hidroxi peroxi ciclofosfamida y fosfamida así como mostaza nitrogenada^{4,13}. Con muy pocas pruebas cutáneas positivas a CFM .

Los mecanismos inmunológicos de la reacción de esta droga no han sido adecuadamente estudiados.⁴

Esta indicada la desensibilización cuando no es posible el reemplazo por otro medicamento, en casos especiales, nuestro paciente tolera adecuadamente la desensibilización sin efectos adversos.

8.- BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Minami R, Hirase N, Motomura S, Muta K, Nawata H, Nishimura J. Anaphylactoid reaction to cyclophosphamide in a patient with T cell lymphoma and hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol* 1999;69:57-8.
- 2.-Gilles S, Thierry V, Eric A. Anaphylactoid reaction with bronchospasm following intravenous cyclophosphamide administration. *Ann Hematol* 1991;62:745.
- 3.- Popescu NA, Sheehan MG, Kouides PA, Loughner JE, Condemni JJ, Looney RJ et al . Allergic reactions to cyclophosphamide: Delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergic Clin Immunol* 1996;97:26-33.
- 4.-Dávila-Gonzalez I, Salazar-Saez R, Moreno-Rodilla E, Laffond-Yges E, Lorente -Toledano F. Hypersensitivity reactions to chemotherapy drugs *Alergol Immunol Clin* 2000;15:161-81.
- 5.- Gruchalla RS. Drug allergies .Primary Care. *Allergy and Immunology* 1998;25:791-807.
- 6.-Vervolet D, Pradal M, Castelain M. Drug allergy Departament of pneumology and allergy department of dermatology Hospital Sainte Marguerite Merseille France 2000 :107-8.
- 7.- Lakin JD, Cahill RA, Generalized urticaria to cyclophosphamide :Type I hypersensitivity to an immunosuppressive agent.*J Allergy Clin Immunol* 1976;58:160-1
- 8.-Ross WE, Chabner BA, Allergic reaction to cyclophosphamide in a mechlorethamine-sensitive patient. *Cancer Treatment Reports* 1977;61:495-6.
- 9.-Anku V. Apparent cyclophosphamide hypersensitivity:Urticaria associated with cyclophosphamide without prior sensitization .*Cancer Treatment Reports* 1982;66:2106-7.

- 10.- Kim HC, Kesarwala HH, Colvin M, Saidi P, Hypersensitivity reaction to a metabolite of cyclophosphamide . J Allergy Clin Immunol 1985;76:591-4.
- 11.- Kritharides L, Lawrie K, Varigos GA, Cyclophosphamide hypersensitivity and cross reactivity with chlorambucil . Cancer Treat Rep 1987;71:1323-4.
- 12.-Grosbois B,Bedossa M,Hoel JC,Genetet N, Leblay R. Reaction urticarienne après administration intraveineuse de cyclophosphamide chez deux patients atteints d'un myelome multiple .Rev Med Interne 1987;8:208-9.
- 13.-Cromar BW, Colvin M, Casale TB . Validity of skin tests to cyclophosphamide and metabolites . J Allergy Clin Immunol 1991;88:965-7.
- 14.-Karchmer RK,Hansen VL, Possible anaphylactic reaction to intravenous cyclophosphamide .JAMA 1977;237:475-6.
- 15.- Murti L, Horsman LR, Acute hypersensitivity reaction to cyclophosphamide . J Pediatr 1979;94:844-5.
- 16.- Aulbert E, Schmidt CG. Anaphylactic reaction in cyclophosphamide infusion. Onkologie 1983;6:82-3.
- 17.-Kath R,Hoffken K, Schmidt CG,Idiosynkratische reaction unter cyclophosphamid infusion. Deutsche Medizinesche Wochenschrift 1986;11:1622.
- 18.- Jones JB, Purdy CY, Bailey RT, Jr. Cyclophosphamide anaphylaxis. DICP 1989;23:88-9.
- 19.-Knysak DJ, McLean JA,Solomon WR,Fox DA,McClune WJ. Immediate hypersensitivity reaction to cyclophosphamide .Arthritis Rheum 1994;37:1101-4.

- 20.-Green RM, Schapel GJ, Sage RE. Cutaneous vasculitis due to cyclophosphamide therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Aust NZ J Med* 1989;19:55-7.
- 21.- Bernstein LI, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA and Dykewicz MS. Disease Management of drug Hypersensitivity: A practice parameter. *Annals Of Allergy, Asthma & Immunology* 1999;83:665-6.
- 22.-Krutchik AN, Buzdar AU, Tashima CK. Cyclophosphamide induced urticaria. Occurrence in a patient with no cross-sensitivity to chlorambucil. *Ach Intern Med* 1978;138:1725-6.
- 23.-Leventhal BG, Henderson ES. Therapy of acute leukemia with drug combinations which include asparaginase. *Cancer* 1971;28:825-9.
- 24.-Legha SS, Hall S. Acute cyclophosphamide hypersensitivity reaction: Possible lack of cross sensitivity to mechlorethamine and isophosphamide. *Cancer Treatment Reports* 1978;62:180-1.
- 25.-Salles G, Vial T, Archimbaud E. Anaphylactoid reaction with bronchospasm following intravenous cyclophosphamide administration. *Ann Hematol* 1991;62:74-5.
- 26.-Moore MJ. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:194-208.
- 27.-Low JE, Borch RF, Sladek NE. Conversion of 4-hydroperoxycyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide to phosphoramidate mustard and acrolein mediated by bifunctional catalysts. *Cancer Research* 1982;42:830-7.
- 28.-Borch RF, Millard JA. The mechanism of activation of 4-hydroxycyclophosphamide. *J Med Chem* 1987;30:427-31.
- 29.-Tasso MJ, Boddy AV, Price L, Wyllie RA, Pearson ADJ, Idle JR. Pharmacokinetics and metabolism of cyclophosphamide in pediatric patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:207-11.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

.30.- Paredes Novelo C, Sierra Monge J.J.L. Hipersensibilidad a medicamentos En Urgencias Pediátricas 4ta. Edición 1996: 576-7.