

Desensibilización lenta a fluconazol en mujer con exantema maculopapular

Slow desensitization to fluconazole in woman with maculopapular exanthema

Pilar Alza¹, Milagros Moreno¹, Marcela Soria¹

Resumen

El procedimiento de desensibilización es un tratamiento que altera la respuesta inmune a un fármaco, generando una tolerancia temporal de hiporrespuesta que permite al paciente con alergia recibir un curso ininterrumpido de la medicación en forma segura. Una vez que el procedimiento es suspendido, la hipersensibilidad al medicamento regresa.

En este reporte presentamos el caso de una mujer de 53 años con antecedente de trasplante renal, que acude al hospital por presentar una lesión en hallux del pie izquierdo a punto de partida de onicocriptosis, con cultivo positivo para criptococos. Se asume como una enfermedad diseminada a causa de lesiones compatibles en pulmones por tomografía computarizada, por lo que se indica tratamiento a largo plazo con fluconazol. Durante la administración de dicho antimicótico, presentó erupción de tipo maculopapular generalizada asociada a prurito, que se designó como una reacción de hipersensibilidad atribuida al medicamento, por lo que se decidió realizar una desensibilización lenta al fármaco para asegurar el tratamiento adecuado. El procedimiento cursó sin complicaciones y resultó exitoso, y así la paciente continuó con la indicación de la dosis óptima para el cuadro infeccioso.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, trasplante, hipersensibilidad, infección diseminada, desensibilización, fluconazol.

Abstract

The desensitization procedure is a procedure that alters the immune response to a drug, generating a temporary tolerance of hyporesponse to it, allowing the patient with allergy to receive an uninterrupted course of medication safely. Once it is stopped, the hypersensitivity to the medication returns.

In this report, we present the case of a 53-year-old woman with a personal history of kidney transplant who went to the hospital with a lesion in the hallux of the left foot at the point of onset of onychocryptosis, with a positive culture for cryptococcus. It was assumed to have a disseminated disease due to compatible lesions in the lungs by computed tomography, so she had an indication for long-term treatment with fluconazole. During the administration of said antifungal, she developed a generalized maculopapular rash associated with pruritus, which was designated as a hypersensitivity reaction attributed to the drug, so it was decided to perform slow desensitization to the drug to ensure adequate treatment. The procedure proceeded without complications and was successful, and thus the patient continued with the indication of the optimal dose for the infectious condition.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, transplant, hypersensitivity, disseminated infection, desensitization, fluconazole.

Alergia e Inmunología Clínica 2023;42(2):51-55

Introducción

La criptococosis es la tercera causa de infección en pacientes trasplantados después de candidiasis y aspergilosis. El hongo del género *Cryptococcus* es de distribución mundial, se encuentra principalmente en los suelos contaminados por heces de aves y su transmisión ocurre a través de la inhalación de tierra contaminada con levaduras capsuladas de entre 2 a 6 μm de diámetro. Es una enfermedad oportunista, que afecta mayormente a personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), a pacientes trasplantados o quienes están en tratamiento con terapia inmunosupresora. Sin embargo, esta infección también ocurre en pacientes no VIH en una proporción del 10% al 30% de los casos, según lo informado por Bezerra Pinheiro S et al. en el año 2021¹. Este estudio observó que la tasa de mortalidad

en estos pacientes era alta, llegando a superar el 57,2% en el 2020¹. La presentación clínica más frecuente en estos pacientes es la meningitis por criptococos. Un estudio descrito por Deus G et al. asegura que, si bien el principal sitio de infección es a nivel pulmonar, la enfermedad extrapulmonar es común, especialmente la infección del sistema nervioso central (SNC)².

El tratamiento para la criptococosis diseminada consiste en la administración de anfotericina B intravenosa asociada a fluorocitosina. Se evaluó la eficacia del fluconazol, un azol de primera generación, a razón de 200 a 400 mg/día como una alternativa al tratamiento, dado su baja toxicidad. Tiene indicación en pacientes de bajo riesgo como por ejemplo pacientes sin alteración neurológica o con un recuento de leucocitos menor a 20 células/ml en líquido cefalorraquídeo (LCR)². El fluconazol es un fármaco seguro y bien tolerado, pero pueden provocar efectos adversos como síntomas gastrointestinales, y muy raramente reacciones de hipersensibilidad como la erupción cutánea fija y el exantema maculopapular. Si se produce una reacción de este tipo es necesario suspender el fármaco en cuestión y optar por otra terapéutica. Si el fármaco causante es insustituible y el tipo de reacción de hipersensibilidad lo permite, se debe intentar realizar un protocolo de desensibilización.

1. Servicio de Alergia, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Gral. José de San Martín. La Plata

Correspondencia: Pilar Alza. pilaralza27@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 13/11/2023 | Aceptado: 28/12/2023

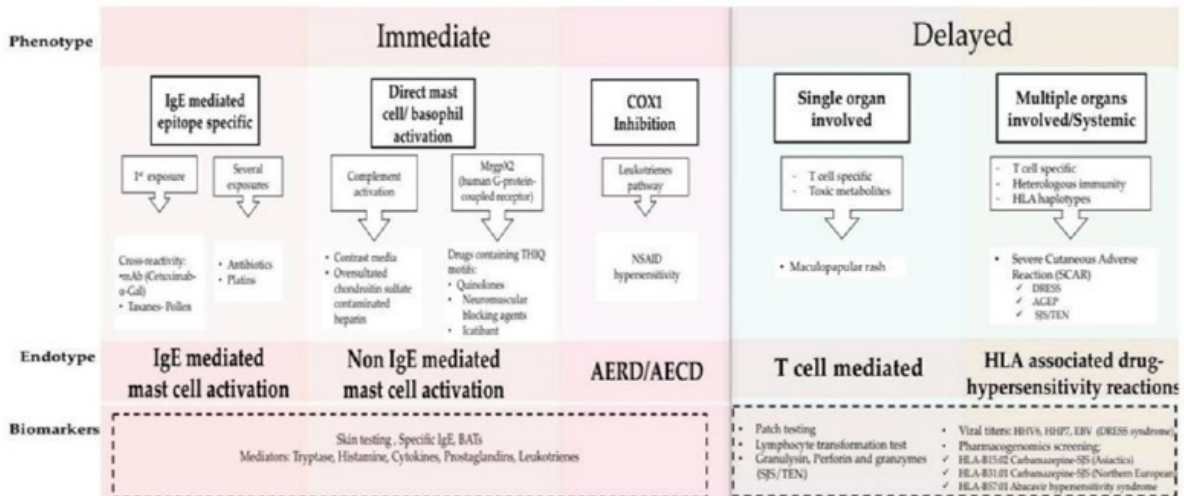


Figura 1. Nuevo enfoque. Fenotipos, endotipos y biomarcadores en las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. Ref 9.

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHD) se han incrementado en la actualidad. Los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. pueden volverse hipersensibles a los fármacos de primera línea luego de exponerse en forma reiterada. Dentro de la medicina de precisión, un enfoque más individualizado otorga nuevas herramientas para este tipo de reacciones.

Según la clasificación clásica de Gell y Coombs, existen 4 tipos de RHD: la **reacción de hipersensibilidad de tipo I o inmediata**, que se desarrolla en forma rápida (minutos a pocas horas) desde la interacción del antígeno (Ag) con la Inmunoglobulina E (IgE) preformada en personas previamente sensibilizadas. El antígeno se combina con dos IgE fijadas a sus receptores de membrana (FcεRI) en mastocitos y basófilos presensibilizados, lo cual conduce a la degranulación de mediadores vasoactivos e inflamatorios como la histamina, triptasa, el factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, factores quimiotácticos, factor de crecimiento, etc. Esto genera aumento de la permeabilidad capilar, vasodilatación, hipersecreción glandular de moco, espasmo del músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos. Estas reacciones se acompañan de una reacción de fase tardía que ocurre entre las 2 a 4 horas luego del contacto con el Ag, con infiltración de células inflamatorias. La sintomatología comprende urticaria, rinitis alérgica, asma alérgica, angioedema, anafilaxia y *shock* anafiláctico. Como ejemplo de este tipo de reacciones se encuentran los betalactámicos.

Las **reacciones de hipersensibilidad de tipo II** corresponden a un mecanismo de citotoxicidad de tipo humoral, mediado por IgG e IgM, con capacidad de opsonizar, reclutar leucocitos y de activar el complemento, gatillando así respuestas inflamatorias, o de inducir cambios funcionales a nivel de receptores celulares³. Se han reportado casos de anemia y trombocitopenia por linezolid mediado por dicho mecanismo^{4,5}.

El caso de eritema nodoso provocado por anticonceptivos orales es un ejemplo de **reacción de hipersensibilidad de tipo III**. Aquí se forman complejos inmunes por la unión de Ac IgG o IgM al Ag circulante. El daño tisular dependerá entonces de los sitios donde estos inmunocomplejos se depositen, y no del origen del antígeno gatillante⁶. Los inmunocomplejos activan al sistema complemento poniendo en marcha una secuencia de reacciones que llevan a la migra-

ción de polimorfonucleares (PMN) y la liberación en los tejidos de enzimas proteolíticas lisosomales y factores de permeabilidad responsables del proceso inflamatorio. Otros fármacos que también son capaces de generar reacciones adversas por este mecanismo, manifestándose como una enfermedad del suero o una vasculitis por hipersensibilidad: cefactor, cefalexina, trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos y algunos biológicos⁶.

La **reacción de hipersensibilidad de tipo IV** es una respuesta de tipo celular y tardía, mediada por linfocitos T sensibilizados e inducidos a producir citoquinas que median la inflamación. La fase de sensibilización comienza una vez que ingresa el alérgeno por primera vez al organismo, el cual es procesado por las células presentadoras de antígenos y presentado a los linfocitos T que reconocen al Ag junto con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II), generando la diferenciación de las células T hacia células Th1 que liberan citoquinas con la consiguiente inflamación. Actualmente, las reacciones tipo IV se subclasifican según la célula efectora involucrada y sus correspondientes citoquinas en: a) **tipo IVa**, en la que se produce activación del perfil Th1, las células efectoras son los macrófagos y se libera INF- γ , TNF- α , b) **tipo IVb**, con activación del perfil Th2, célula efectora el eosinófilo y liberación de citoquinas como las interleuquinas IL-5, IL-4 e IL-13, c) **tipo IVc**, donde las células efectoras son los linfocitos T citotóxicos y se produce la liberación de granzimas B y perforinas y d) **tipo IVd**, en la que las células efectoras son los neutrófilos y se da liberación de la quimioquina CXCL8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)^{7,8}. Las reacciones severas a medicamentos de tipo inmunológico se incluyen dentro del grupo de mecanismos de hipersensibilidad retardada. A este grupo pertenecen las reacciones medicamentosas como los exantemas cutáneos, el eritema morbiliforme, las erupciones fijas por drogas como sulfonamidas, betalactámicos, anticonvulsivantes y las reacciones cutáneas más graves como el síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Steven-Johnson (SJS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y otras como vasculitis/penfigoide inducido por fármacos.

FECHA	PASOS	SOLUCIÓN	CONCENTRACIÓN	DOSIS	TOTAL (mg)
	1	A	1 mg/ml	0.2 ml	0.2
	2	A	1 mg/ml	0.4 ml	0.4
	3	A	1 mg/ml	0.8 ml	0.8
	4	A	1 mg/ml	1.6 ml	1.6
	5	A	1 mg/ml	3.2 ml	3.2
	6	A	1 mg/ml	6.4 ml	6.4
	7	B	10 mg/ml	1.0 ml	10
	8	B	10 mg/ml	2.0 ml	20
	9	B	10 mg/ml	4.0 ml	40
	10	C	50 mg (comp o. arabe)	1	50
	11	C	50 mg (comp o. arabe)	2	100
	12	C	50 mg (comp o. arabe)	3	150
	13	C	200 mg comprimido	1	200
	14	C	100 mg comprimido	3	300
	15	C	200 mg comprimido	2	400

Figura 2. Cuadro protocolo de desensibilización lenta a fluconazol oral. Adaptado de protocolo para TMS descrito por Absar et al., ref. 11.

Los nuevos planteamientos para comprender mejor la hipersensibilidad a los medicamentos implican la caracterización de las reacciones por su fenotipo, endotipo y biomarcadores³. Un nuevo enfoque sobre esta clasificación fue dado por Castells MC et al. en el artículo *Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches* publicado en 2017 (Figura 1)⁹.

Las reacciones que ocurren dentro de 1 a 6 hs luego de la administración del fármaco se clasifican como reacciones inmediatas. Este fenotipo generalmente incluye el endotipo mediado por IgE de activación de mastocitos, impulsado por IgE específica de epítipo con mastocitos como efectores principales. Otros endotipos incluyen activación directa del complemento, RDH mediadas por la inhibición de la ciclooxigenasa-1 referida como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) y la enfermedad cutánea exacerbada por aspirina, o reacciones debidas a algunos componentes de medicamentos como la tetrahidroisoquinolina (THIQ) que envían señales a través del receptor acoplado a proteína G (Mrgp X2) que también pueden inducir la liberación de histamina por activación de mastocitos. Síntomas como fiebre, escalofríos y dolor abdominal se han informado durante las RDH a medicamentos monoclonales, oxaliplatino y taxanos. Este tipo de reacciones conocidas como *reacciones tipo tormenta de citocinas*, son mediadas por la liberación de citocinas proinflamatorias que activan los macrófagos y otras células inmunes con receptores FcγR. En cuanto a las reacciones de tipo IV o tardías, tienen una presentación más heterogénea y ocurren varios días o semanas después de la exposición desde la administración del fármaco. Los síntomas son mediados por células T como el exantema maculopapular o la urticaria tardía y también pueden afectar a otros órganos como hígado, pulmones, riñones o pueden aparecer alteraciones hematológicas. Las reacciones cutáneas graves a fármacos (SCAR) incluyen PEGA, DRESS, SJS y NET. Estas tienen una presentación clínica diferente y pueden comprometer la vida del paciente si no se instaura un tratamiento adecuado en forma rápida.

La desensibilización es un procedimiento que induce un estado temporal de hiporrespuesta/tolerancia mediante un aumento gradual de dosis subóptimas del fármaco culpable. Se realiza bajo vigilancia médica estrecha, y su base inmunoló-

gica consiste en lograr la tolerancia temporal al disminuir la reactividad de las células efectoras del sistema inmune como los mastocitos y basófilos, e incrementar las células reguladoras (células Treg) evitando la presentación de reacciones inmediatas. Se han desarrollado protocolos de desensibilización que se utilizan en pacientes con reacciones alérgicas a antibióticos como la penicilina, agentes quimioterápicos y biológicos, insulinas, sulfonamidas y muchos otros fármacos¹⁰. Siempre se debe considerar la posibilidad de una desensibilización cuando el medicamento causante es indispensable y no existan otras alternativas medicamentosas o son poco satisfactorias. Dentro de las indicaciones para el tratamiento de desensibilización se encuentra la necesidad imperiosa de un tratamiento o profilaxis donde el medicamento es irremplazable, el medicamento es más efectivo que las alternativas, tiene un mecanismo de acción único o el beneficio potencial supera los riesgos. Las contraindicaciones absolutas incluyen una reacción grave o que amenaza la vida como las SCAR, síntomas generales graves como fiebre, escalofríos, náuseas, dolor, cefalea intensa, disnea, hipertensión o hipotensión asociado o no al compromiso de órgano blanco, o un desorden autoinmune inducido por medicamentos. Las contraindicaciones relativas abarcan la anafilaxia, PEGA, el compromiso hepático o renal preexistentes, desórdenes autoinmunes, paciente con cardiopatía inestable, algún tratamiento simultáneo que pudiera interferir en caso de una anafilaxia y el asma no controlada.

Nuestra presentación trata del caso de una paciente que manifestó un exantema maculopapular de aparición tardía para lo cual se indicó un procedimiento de desensibilización lenta.

Caso clínico

Mujer de 53 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) secundaria a poliquistosis renal bilateral, diagnosticada a los 17 años, niega antecedentes de alergia. Recibió trasplante renal en el año 2021 sin otras complicaciones quirúrgicas. No presentó intercurrentias, hasta que en el año 2023, sufrió rechazo de riñón activo. En julio de 2023 se interna por presentar área de flogosis y eritema local en pierna izquierda con puerta de entrada por onicocriptosis en hallux, la cual se cataloga como infección de piel y partes blandas (IPPB) severa, por lo cual se instaura tratamiento en primera instancia con antibiótico intravenoso. Los cultivos de piel y partes blandas arrojan resultado positivo para levaduras capsuladas compatible con criptococosis, por lo cual, a fin de descartar infección diseminada en contexto de paciente inmunocomprometida, se realiza punción lumbar (PL) para detección de antígeno capsular polisacárido (CrAg) en LCR y microscopía con tinta china, que resultan negativas. Se suspende antibiótico y comienza tratamiento de inducción intravenoso con anfotericina B liposomal. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC), la cual informa imágenes nodulares aisladas en vidrio esmerilado en región del lóbulo inferior derecho que se interpretan como probable origen infeccioso. Se decide realizar 15 días de anfotericina B liposomal (inducción) y luego 14 días con fluconazol oral. A los 2 días del tratamiento con fungicidas, presenta *rash* con lesiones maculopapulares rojizas distribuidas de forma asimétrica principalmente en tronco y abdomen, que fue atribuida en primer término a la anfotericina B liposomal por lo que se suspendió y continuó el tratamiento

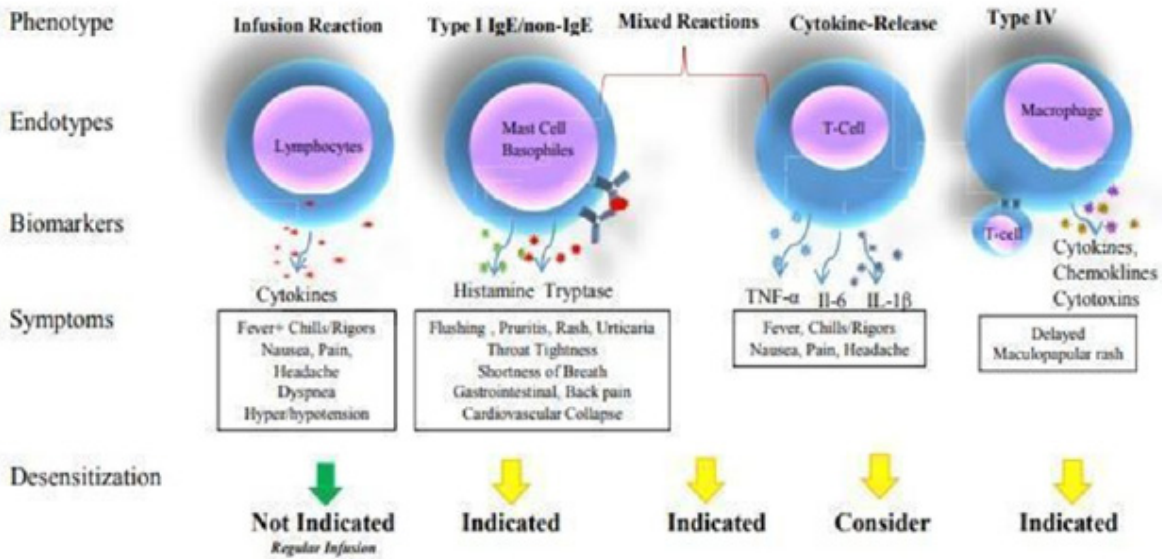


Figura 3. Nueva clasificación y recomendaciones del nuevo manejo en medicina de precisión para RDH a anticuerpos monoclonales (mAb). Diagrama que describe la inmunogenicidad de los mAb, los mecanismos subyacentes propuestos, endotipos y biomarcadores de mAb HSR e indicaciones de desensibilización. Adaptado de Isabwe GAC et al., ref. 3.

únicamente con fluconazol intravenoso. Se indicó hidrocortisona más difenhidramina para mitigar síntomas, con buena respuesta clínica. Luego de 2 días de tratamiento con fluconazol, presentó nuevamente un exantema maculopapular (EMP) en tronco, pruriginoso sin compromiso de mucosas ni sistémico. Se decidió rotar la vía de administración de fluconazol intravenoso a vía oral por sospecha de reacción relacionada a la forma de administración y excipientes. Persiste con el EMP, el cual se reagudiza con cada toma de fluconazol; por tal motivo, se realiza la interconsulta al Servicio de Dermatología del hospital, quienes determinan el diagnóstico definitivo de farmacodermia simple secundaria a fluconazol, por lo cual se suspende la medicación. Posteriormente se solicita consulta a nuestro servicio para evaluación. Dado que la paciente presentaba cuadro de exantema maculopapular sin compromiso sistémico sumado a la imposibilidad de realizar pruebas cutáneas y a que la paciente se encontraba bajo tratamiento con antihistamínicos y esteroides, y no habiendo otra opción terapéutica óptima para el cuadro infeccioso que padecía, se decide realizar protocolo de desensibilización lenta a fluconazol oral. Esta se llevó a cabo en 15 pasos consecutivos a dosis subóptimas crecientes, hasta llegar a la dosis deseada. El tratamiento fue bien tolerado y la paciente no presentó eventos adversos (**Figura 2**).

Discusión

Las reacciones de hipersensibilidad al fluconazol son poco frecuentes. Existen escasos reportes de casos o protocolos de desensibilización descriptos. Se puede mencionar que en el año 1996 Craig et al. describieron un protocolo de desensibilización a fluconazol en paciente VIH positivo con meningitis por criptococo, que presentó erupción pruriginosa en axilas más hipereosinofilia a lo que luego se le sumó disnea y taquicardia. En este caso se utilizó un protocolo para trimetoprima/sulfametoxazol (TMS), con buena respuesta según Absar et al.^{11,12}. Otro caso fue el descrito en 2008 por Randolph et al., en el que se realizó una desensibilización rá-

pida en 8 hs en paciente con infección ósea y de partes blandas por criptococo, el cual había desarrollado un cuadro de erupción maculopapular eritematosa pruriginosa luego de la segunda dosis de fluconazol. La misma cursó sin complicaciones y posteriormente el paciente fue dado de alta con buena tolerancia y sin efectos adversos¹³. El tercer caso reportado fue el de una paciente de 76 años con antecedente de nefropatía por IgA clase IV con diseminación hematogena y en líquido cefalorraquídeo (LCR) (meningitis criptocócica) quien, a los 15 días de iniciado el tratamiento con fluconazol, presentó una erupción pruriginosa generalizada que comenzó en el abdomen y se extendió por todo el cuerpo. Tras la sospecha de reacción de hipersensibilidad retardada a fluconazol, se suspendió el fármaco con mejoría de las lesiones cutáneas. Dado que el fármaco en cuestión era esencial para el tratamiento, se realizó desensibilización rápida por vía intravenosa pre-tratamiento con antihistamínicos¹⁴.

Es de gran importancia para la planificación de la forma de estudiar y tratar las reacciones de hipersensibilidad, la adecuada descripción que se haga de la morfología de las lesiones y la cronología respecto de la toma del fármaco y la aparición de síntomas, teniendo en cuenta la vía de administración, el papel de los metabolitos de los medicamentos y otros factores presentes adicionales que pueden ralentizar o progresar el inicio de la reacción¹⁵.

En el caso de nuestra paciente, se debió realizar una revisión del historial completo de todos los medicamentos administrados y su relación cronológica con el comienzo de la sintomatología como también de la vía de administración y la duración del tratamiento. Se llevó a cabo una evaluación detallada de los signos y síntomas, tipo, localización y evolución de las lesiones cutáneas. Se examinaron las membranas mucosas de boca, ojos y genitales, así como la búsqueda de signos de gravedad que incluyeron parámetros de laboratorio. La paciente solo presentaba el exantema maculopapular, sin compromiso de mucosas y con un laboratorio dentro de los parámetros normales para su patología de base. En el caso de nuestra paciente los síntomas se presentaron a los días del co-

mienzo de los antifúngicos (anfotericina B y fluconazol). En un primer momento se sospechó que la reacción se debía a la anfotericina B por lo que se la suspendió, pero al observar que la reacción persistía, y el prurito y el exantema se reagudizaban con cada toma del fluconazol, la sospecha diagnóstica se dirigió al fluconazol.

Si bien para el caso de las reacciones inmediatas se dispone de gran cantidad de bibliografía y protocolos de desensibilización, no ocurre lo mismo con las reacciones no inmediatas, en donde no existe un consenso común en la indicación y la instrumentalización de protocolos de desensibilización. Respecto de la utilización o no de premedicación, se sabe que en casos de reacciones inmediatas de tipo IgE dependientes los glucocorticoides no previenen la activación de los mastocitos y los antihistamínicos pueden enmascarar signos tempranos de alergia, además de que no previenen la aparición de reacciones graves durante el procedimiento. No ocurría lo mismo en reacciones inmediatas cuya fisiopatología no es IgE dependiente, tal como el caso de las drogas monoclonales, las cuales sí pueden beneficiarse con la utilización de premedicación.

En nuestra paciente se optó por no realizar pruebas cutáneas y considerar la desensibilización ya que el medicamento causante era esencial para el tratamiento de la criptococosis diseminada y no existían otras alternativas apropiadas en la paciente trasplantada. Se decide desensibilizar a un paciente cuando el tratamiento con el fármaco causante es más eficaz que las otras alternativas farmacológicas, cuando la reac-

ción previa no es grave y está bien documentada clínicamente, los beneficios del fármaco superan al riesgo y no se dispone de un fármaco que no presente reactividad cruzada con el causante siempre y cuando el paciente esté de acuerdo y firme el consentimiento informado. En las guías de la EAACI/ENDA, expertos aseguran que la desensibilización en RHD retardadas se restringe sólo a erupciones fijas o exantemas no complicados, que eran el caso de nuestra paciente. No así en las RDH graves.

Conclusión

La desensibilización es un procedimiento clave para la reintroducción segura de fármacos que son alérgicos para el paciente, que permite continuar con el tratamiento de primera línea para la patología sufrida por el paciente. Es un procedimiento seguro siempre que sea realizado en un ambiente controlado y por personal altamente capacitado, en colaboración con otros servicios ya que involucra un abordaje multidisciplinario. Se debe estratificar previamente el riesgo del paciente, sus comorbilidades, los tratamientos ya instaurados y seguir un protocolo adecuado. En la actualidad se requiere más experiencia para definir específicamente los pasos a seguir, de modo que es clara la necesidad de continuar con los procesos de investigación a futuro que establezcan protocolos estandarizados para reacciones alérgicas de tipo tardías no graves.

Bibliografía

1. Bezerra Pinheiro S, Sousa ES, Alves Cortez AC, et al. Meningitis criptocócica en pacientes sin VIH en el estado de Amazonas, norte de Brasil. *Braz J Microbiol* 2021;52:279-288. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00383-1>.
2. Deus G, Gómez-Zorrilla S, Echeverría-Esnal D, et al. Osteoarticular Cryptococcosis Successfully Treated with High-Dose Liposomal Amphotericin B Followed by Oral Fluconazole. *Infect Drug Resist*. 2021 Feb 24;14:719-722. doi: 10.2147/IDR.S294299. PMID: 33658808; PMCID: PMC7917311.
3. Isabwe GAC, García Neuer M, de Las Vecillas Sánchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):159-170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29518427.
4. Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for Linezolid-Induced Anemia and Thrombocytopenia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(4):517-520. doi:10.1345/aph.1C361.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Enfermedades producidas por respuestas inmunitarias: hipersensibilidad y autoinmunidad. *Inmunología celular y molecular* 2012:419-440.
6. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Med Clin Condes* 2012;23(4):458-463. DOI: 10.1016/S0716-8640(12)70336-X.
7. Villa-Arango AM, Acevedo-Vásquez AM, Cardona-Villa R. Reacciones adversas cutáneas severas a medicamentos: estado del conocimiento. *Med Lab [Internet]*. 1 de noviembre de 2016 [citado 4 de octubre de 2023];22(11-12):539-62. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myll/article/view/104>
8. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 373-397, v-vi.
9. De Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, García-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 20;18(6):1316. doi: 10.3390/ijms18061316. PMID: 28632196; PMCID: PMC5486137
10. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010 Nov;65(11):1357-66. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20716314.
11. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jun;93(6):1001-5. doi: 10.1016/S0091-6749(94)70048-6. PMID: 8006304.
12. Craig TJ, Peralta F, Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Oct;98(4):845-6. doi: 10.1016/S0091-6749(96)70136-7. PMID: 8876563.
13. Randolph C, Kaplan C, Fraser B. Rapid desensitization to fluconazole (Diflucan). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jun;100(6):616-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60063-4. PMID: 18592829.
14. Heo Y, Lee K. (2018, enero 6). Un caso de desensibilización exitosa a la hipersensibilidad retardada al fluconazol. *Allergy Asthma Respir Dis*. <https://doi.org/10.4168/aard.2018.6.1.68>.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37. doi: 10.1111/all.12350. PMID: 24697291.