

Más allá del síndrome de intolerancia a múltiples drogas

SCOLARI MJ

Servicio de Farmacia. Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Británico de Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 07/01/2022 - Fecha de aceptación: 10/02/2022

Estimado Director:

Es bien conocido, que el empleo de medicamentos para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, lleva aparejados dos tipos de efectos indisociables: los terapéuticos y los efectos adversos (comúnmente referidos como reacciones adversas a medicamentos –RAM–). Por supuesto, los primeros suponen un beneficio para el paciente y son siempre buscados, en tanto que los segundos son indeseables. Las acciones de farmacovigilancia son las encargadas de la detección, análisis y notificación de las RAM¹.

Cuando uno revisa fichas de notificación y/o reportes de caso de RAM, es frecuente observar que cada paciente "caso" experimenta uno o más efectos adversos a un medicamento determinado. Dependiendo del impacto de la RAM que se quiere reportar o publicar puede existir un sesgo de detección de efectos adversos de menor jerarquía, causados por otros fármacos, que desvía la atención del notificador. Sin embargo, si se asume que el notificante realiza su labor con responsabilidad y compromiso podría decirse que la probabilidad de que esto último ocurra es baja. Por ende, puede asumirse que lo habitual es que por cada paciente se detecten y/o reporten una o más RAM asociadas a un fármaco. Esta visión simplista parece volverse más compleja en el caso de la polifarmacia donde la probabilidad de detectar efectos adversos a más de un fármaco aumenta². Pero, aun en ese caso, en el análisis de las RAM, es común asociar cada una de ellas a un fármaco dado según su expresión. Una vez detectado el medicamento causal de la RAM, suele bastar con la suspensión del mismo o la disminución de su dosis para contrarrestar los efectos manifestados, o bien pueden emplearse antídotos o tratamientos de sostén, según la gravedad del caso. Cuando es necesario suspender un medicamento, en general, la reexposición al mismo se intenta evitar, excepto que la relación riesgo-beneficio sea holgadamente favorable en el contexto del paciente. Sin embargo, si no existe posibilidad de suspender el tratamiento al momento de la RAM, éste suele continuar con un medicamento que cumpla con los mismos objetivos terapéuticos, idealmente de naturaleza química o farmacológica distinta, al que causó la reacción. Esta conducta, se sustenta en la presunción de que la probabilidad de que ocurra la RAM que motivó la suspensión es baja con el nuevo medicamento. Considerando que cada fármaco

posee intrínsecamente la probabilidad de causar reacciones adversas, es posible que ocurran nuevos eventos con la segunda droga. Según el perfil de seguridad del medicamento incluso podría suceder la misma RAM que motivó la suspensión. Tomando elementos de estadística básica sabemos que la probabilidad de que un paciente posea una RAM cualquiera a un medicamento A (Pa) y, además, a un medicamento B (que lo reemplaza, Pb) es menor que la de los fármacos por separado según $P_{ab} = P_a \cdot P_b$ (donde P_{ab} es la probabilidad de padecer una RAM con el medicamento A y, además, con el B). Tanto menor será si ponemos la condición adicional de que la RAM sea la misma con ambos medicamentos. Esta visión simplificada, sirve de base para plantear la hipótesis que motiva la presente carta: "La ocurrencia de múltiples RAM a medicamentos diferentes, en un mismo paciente, constituye un síndrome o condición particular".

Le presento el caso de una paciente de sexo femenino de 50 años de edad, con antecedente de síndrome antifosfolípido, linfoma no Hodgkin tipo B (actualmente libre enfermedad) e infección por SARS-CoV-2 en mayo 2021 sin requerimiento de internación. Medicación habitual: clonazepam 2 mg/día y acenocumarol 2 mg de lunes a viernes y 3 mg sábados y domingos. Ingresó con diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Inicia tratamiento con cefazolina 2g c/8 horas. A la cuarta semana de tratamiento evoluciona con bicitopenia (plaquetopenia y leucopenia), por lo que se rota a vancomicina 1 g c/12 horas. Tras 2 días de tratamiento se observa insuficiencia renal aguda (Clearance de creatinina = 47,6 ml/min/1,73m²), por lo que se decidió rotar a daptomicina. A continuación, se detectó en laboratorio control una creatina fosfoquinasa superior a 70.000 U/L luego de una semana de tratamiento con daptomicina. Se optó, entonces, por continuar con linezolid 600mg c/12 horas, observándose elevación de transaminasas (GOT = 700 U/L y GPT = 250 U/L) a las 48 horas. Finalmente se decidió instaurar trimetoprima-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas y seguimiento ambulatorio. Sin hacer juicio de las decisiones terapéuticas, el escenario de esta paciente es, sin dudas, interesante. Si se considera que fue expuesta a 5 antibióticos sin relación estructural ni farmacológica padeciendo RAM con 4 de ellos, cabe pensar en la posibilidad de una predisposición aumentada a padecer efectos adversos

en esta paciente. La pregunta es "¿Por qué?" ¿Existen factores predisponentes para este tipo de cuadro? ¿Será posible predecirlo? ¿Puede considerarse como una entidad patológica? La revisión de datos en la base Vigiacces® de la OMS muestra una incidencia para cada RAM descrita con el siguiente porcentaje: 0,75% para la bicitopenia por cefazolina (probabilidad de ocurrencia = 0,0075), 9% para la falla renal por vancomicina (probabilidad = 0,09), 10% para la hipercikemia por daptomicina (probabilidad = 0,1) y 1% para la elevación por transaminasas por linezolid (probabilidad = 0,01). Suponiendo que los eventos son mutuamente excluyentes y considerando a los medicamentos como únicos causales de las RAM observadas, usted podrá inferir que la probabilidad de que ocurran las 4 reacciones de manera consecutiva es realmente baja (probabilidad = $6,75 \cdot 10^{-7}$). Esta simple observación, me motiva a sugerir a nuestros colegas a considerar a los pacientes con múltiples reacciones adversas, atribuibles a medicamentos no relacionados y que, además, impactan en diversos sistemas de órganos, como una entidad única, exhortándolos a registrar y publicar los casos de esta naturaleza. Varios autores han descrito dos síndromes que podrían estar en línea con la visión propuesta: *multi-drug intolerance syndrome* (MDIS) y el *multi-drug allergy syndrome* (MDAS)³⁻⁵. Éste último se desarrolla por un mecanismo netamente inmunológico y presenta los signos y síntomas de una reacción alérgica, en pacientes expuestos a por lo menos 2 medicamentos diferentes y no relacionados. En tanto, que el MDIS no tendría una base inmunológica clara. Sin embargo, algunos autores han propuesto mecanismos mediados por autoanticuerpos y mecanismos pseudo alérgicos^{3,4}. De hecho, la signo-sintomatología del MDIS está descrita en la literatura como reacciones similares a la de una alergia, especialmente en piel, asociada con algunos síntomas sistémicos como la cefalea, la hipertensión, reflujo gástrico, entre otros³. Más aún, MDAS y MDIS son difíciles de distinguir sin un estudio de anticuerpos específicos. Los medicamentos mayormente involucrados en el MDIS son los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos y otros de menor jerarquía. Mi propuesta es invitar a la comunidad sanitaria a pensar en una posible tercera

entidad despojada de cualquier consideración inmunológica, dado que lo que aquí describo es difícilmente asociable a un mecanismo que involucre anticuerpos. Esto podría suponer un síndrome "sin memoria" que no se reproduce necesariamente luego de la reexposición, idiopático, potencialmente causado por casi cualquier tipo de fármaco. Lo cual es importante porque, de confirmarse dicha entidad, no habría necesidad de acotar el arsenal terapéutico, frente a una necesidad futura, como suele pasar el MDAS y el MDIS.

Queda en el tintero la posibilidad de un efecto nocebo del cual no hay rastros en la historia clínica de la paciente. Además, es complejo pensar que tal efecto pueda afectar a sistemas de órganos para los que no se espera que la psiquis pueda modificar su funcionamiento en los tiempos descritos.

A modo de cierre, vuelvo a convocar a los profesionales sanitarios a poner una mirada diferente en los pacientes enmarcados en el escenario detallado, a fin de sentar las bases de un nuevo síndrome probablemente no caracterizado a la fecha.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. 2004.
2. Gace H. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. Rev Med Clin Condes. 2012;23(1):31-35.
3. Behera SK, Das S, Chengappa KG, Xavier AS, Selvarajan S. Multiple Drug Intolerance Syndrome: An Underreported Distinct Clinical Entity. Curr Clin Pharmacol. 2019;14(2):84-90. doi:10.2174/1574884713666181112125714.
4. Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, Chang Y, Banerji A, Ghaznavi S, et al. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: Epidemiology and associations with anxiety and depression. Allergy. 2018;73(10):2012-2023. doi:10.1111/all.13440.
5. Omer HM, Hodson J, Thomas SK, Coleman JJ. Multiple drug intolerance syndrome: a large-scale retrospective study. Drug Saf. 2014;37(12):1037-1045. doi: 10.1007/s40264-014-0236-x.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.