

Síndrome de intolerancia a múltiples medicamentos

Álvaro Vallejos Narváez[®], Gabriel Esteban Acelas González[®]
y Cristian Camilo Bogoyá Pérez[®]

RESUMEN

El síndrome de intolerancia a múltiples medicamentos (MDIS, por sus siglas en inglés) se caracteriza por la intolerancia a dos o más medicamentos no relacionados. Tiene una prevalencia baja y es común en pacientes con polifarmacia. A pesar de que las reacciones adversas a los medicamentos son muy frecuentes, es raro que los pacientes debuten con este síndrome, el cual tiene implicaciones clínicas de leves a graves que afectan su vida; de acuerdo con esto varían el abordaje y su manejo.

La sintomatología presentada varía desde síntomas gastrointestinales como reflujo gastroesofágico, dolores musculares y cefalea, hasta síntomas cutáneos; estos son los más frecuentes, tales como urticaria y erupciones maculopapulares o presentaciones menos comunes como el síndrome de Stevens-Johnson.

El MDIS es causado por una amplia variedad de fármacos; por ello el conocimiento del síndrome, así como un adecuado interrogatorio de los antecedentes del paciente, es necesario para realizar un diagnóstico oportuno e instaurar un manejo adecuado y preventivo, evitando reacciones adversas que pongan en riesgo su vida. Con los hallazgos del cuadro clínico en la paciente, y basados en los antecedentes alérgicos presentados anteriormente a diferentes medicamentos no relacionados entre ellos, más la presentación de un *rash* maculopapular generalizado posterior a la administración de trimetoprim/sulfametoxazol se realiza el diagnóstico de MDIS. Se decide cambiar de medicamento por fosfomicina, con una consecuente evolución favorable.

Palabras clave: sensibilidad química múltiple, reacción adversa a medicamentos, hipersensibilidad a medicamentos, antiinflamatorios no esteroides, betalactámicos.

SYNDROME OF INTOLERANCE TO MULTIPLE MEDICINES

ABSTRACT

Multiple drug intolerance syndrome (MDIS) is characterized by intolerance to two or more unrelated drugs. It has a low prevalence, being common in patients with polypharmacy. Although adverse reactions to medications are very common, it is rare for patients to debut with this syndrome, which has mild to severe clinical implications that affect the life of the patient, depending on this, the approach and its management.

The symptoms presented vary from gastrointestinal symptoms such as gastroesophageal reflux, muscle aches and headaches, to skin symptoms, these being the most frequent, such as urticaria and maculopapular eruptions or the less common presentations of Steven-Johnson syndrome.

MDIS is caused by a wide variety of drugs, therefore knowledge of the syndrome, as well as an adequate questioning of the patient's history, is necessary to make a timely diagnosis and thus establish an adequate and preventive, management avoiding adverse reactions that put the patient's life at risk. With the findings of the clinical picture in the patient, based on the previous allergic history to different unrelated drugs, plus the presentation of a generalized maculopapular rash after the administration of trimethoprim / sulfamethoxazole, the diagnosis of MDIS is made. It was decided to change the drug for fosfomycin, with a consequent favorable evolution.

Key words: multiple chemical sensitivity, drug-related side effects and adverse reactions, drug hypersensitivity, anti-inflammatory agents non-steroidal, beta-lactams.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(4): 180-185.

INTRODUCCIÓN

El MDIS es una entidad clínica poco estudiada pero frecuente, definida por la presencia de intolerancia a dos o más medicamentos no relacionados química, farma-

cológica e inmunogenéticamente, manifestado en tres ocasiones diferentes con reacciones de prueba de alergia negativas¹⁻⁸. Actualmente, las reacciones adversas de las terapias farmacológicas son situaciones muy comunes en la práctica médica: se estima que son la causa de un 3-8% de los ingresos hospitalarios; son más comunes en mujeres y personas que reciben tratamiento para un mayor número de patologías^{1,3,5}. Aunque sus manifestaciones se han asociado a múltiples medicamentos, los principales son los betalactámicos (más comunes) y antiinflamatorios no esteroides (AINE), encontrándose una mayor asociación con la aspirina, diclofenaco, ketorolaco y piroxicam^{4,5,7}. Se

Recibido: 22/03/21

Aceptado: 19/10/21

Farmacología Clínica (A.V.N.), Facultad de Medicina (G.E.A.G., C.C.B.P.). Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: alvaro.vallejos@hospitalitaliano.org.ar

han propuesto varias teorías que sugieren la asociación con las reacciones alérgicas; sin embargo, aún no se conocen de manera exacta las causas que conducen al desarrollo de la patología, aunque existe una asociación con la respuesta a la histamina liberada por los mastocitos^{2-5,8}. Esta entidad se caracteriza por una amplia variedad de signos y síntomas cutáneos, gastrointestinales, neurológicos, musculares y, en algunos casos, se han asociado síntomas de enfermedad psiquiátrica como ansiedad y depresión; por ello para su diagnóstico es importante realizar un enfoque completo y detallado^{1,3,4,6,7}. El manejo de estos pacientes es complejo, pues tienden a creer que son alérgicos a todos los fármacos y comúnmente los médicos generales comparten la misma opinión evitando recetar cualquier terapia farmacológica incluso cuando sea necesaria; por esto, todos los pacientes diagnosticados con MDIS deben ser evaluados por un alergólogo-inmunólogo, quien definirá si es necesario realizar una desensibilización al fármaco. El pilar del tratamiento se basa en el retiro del medicamento y el alivio de los síntomas con antihistamínicos o corticosteroides^{1,3-5}.

Descripción del caso

Se trata de una mujer de 44 años con antecedentes de infección de vías urinarias reiterada (6 durante el último año), vejiga hiperactiva y alergia a múltiples medicamentos (penicilina benzatínica, amikacina, gentamicina, ciprofloxacina, ertapenem, meropenem, trimetoprim/sulfametoxazol y nitrofurantoína), los cuales le ocasionan un *rash* maculopapular generalizado asociado a prurito, con pico de intensidad a los 40 minutos y que fue cediendo hasta su desaparición a la quinta hora posterior a la administración de los medicamentos. También presenta otros antecedentes patológicos como: asma, colon irritable, hipotiroidismo, hipertrigliceridemia, endometriosis y gastritis con metaplasia intestinal completa.

Consultó al Servicio de Urgencias por un cuadro clínico de 3 semanas de evolución, consistente en disuria, escalofrío, polaquiuria, pujo y tenesmo vesical. Al ingreso, paciente en buenas condiciones generales, hidratada, afebril y con signos vitales. Presión arterial: 123/69 mm Hg, frecuencia cardíaca: 75 por minuto, frecuencia respiratoria: 18 por minuto, saturación de oxígeno 95%. Al examen físico presentó puño-percusión lumbar bilateral positiva. Los exámenes paraclínicos mostraron: creatinina: 0,89 mg/dL y nitrógeno ureico sanguíneo: 12,6 mg/dL, parcial de orina (densidad urinaria 1030, nitritos positivos, bacterias +++ y moco +), urocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae* BLEE positiva (sensible a nitrofurantoína, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina/sulbactam, gentamicina y cefalexina). Se inició manejo con trimetoprim/sulfametoxazol por 5 días, lo que provocó reacción alérgica de tipo *rash* maculopapular generalizado asociado a broncoespasmo en los primeros 30 minutos posteriores a

la administración del medicamento, por lo cual se decide suspenderlo y es hospitalizada. Se sospecha diagnóstico de síndrome alérgico a múltiples fármacos (MDAS) vs. MDIS. Solicitan reactantes de fase aguda, como velocidad de sedimentación globular y procalcitonina, que fueron normales. Debido a los antecedentes de reacciones alérgicas a más de tres grupos farmacológicos (carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas, sulfonamidas y penicilinas), asociados a una rápida aparición de la sintomatología anafiláctica, se descarta el MDAS, dejando como principal diagnóstico el MDIS (Cuadro 1). Se administró una dosis de fosfomicina (3 gramos) como alternativa antibiótica y manejo sintomático para la reacción alérgica con dos tabletas de loratadina 10 mg, la primera administrada al momento de la identificación de la reacción y la siguiente a las 12 horas, y prednisolona 10 mg vía oral cada 8 horas administrando un total de 4 dosis. Presentó mejoría progresiva de la sintomatología anafiláctica a partir de las 3 horas posteriores a la administración del antihistamínico, con una mejoría significativa de la sintomatología cutánea a las 5 horas y broncoobstructiva a las 6 horas. Tuvo una evolución favorable de los síntomas urinarios a partir de las 24 horas desde la instauración de la nueva terapia antibiótica. Se decidió vigilancia hospitalaria hasta el quinto día, cuando se decidió darle egreso.

DISCUSIÓN

La prevalencia del MDIS en la población general oscila entre el 2 y el 10% en las personas expuestas a diferentes fármacos, pero varía según el género pues es más común en las mujeres (6,1%) en comparación con los hombres (2,9%)^{1,4}; tiene un pico de edad entre la cuarta y sexta década de la vida; la historia familiar es un factor importante dado que se encuentra una asociación a presentar reacciones adversas a los fármacos hasta del 13% en los casos donde hay antecedentes familiares de intolerancia a los medicamentos⁵.

Actualmente se desconoce el mecanismo exacto por el cual se desarrolla el MDIS; sin embargo, se plantean algunas hipótesis las cuales sugieren bien que sea una respuesta no inmunológica (pseudolérgica o idiosincrásica)², la activación inespecífica de mastocitos o bien la activación de la vía del complemento, lo que promueve la aparición de anticuerpos autorreactivos presentes en el suero de los pacientes que, al ser activados por el fármaco culpable, se dirigen al receptor de IgE de alta afinidad e inducen de esta manera la liberación de histamina^{2-5,8}. Se ha informado un gran número de reacciones adversas y síntomas diferentes; no obstante, predominan los síntomas cutáneos como urticaria y angioedema⁷, además de otras manifestaciones tales como eccema, erupciones maculopapulares, síndrome de Stevens-Johnson, lesiones ampollosas, entre otras, seguidas de síntomas del tracto respiratorio (tos) y

gastrointestinal (reflujo gastroesofágico); además se han informado algunos casos de cefalea, dolores musculares y fiebre^{1,3,4,6,7}. Se presentan con mayor frecuencia cuando la exposición al medicamento es prolongada, y solamente un bajo porcentaje son alergias verdaderas causadas por la respuesta al fármaco por parte del sistema inmunitario; estas son las que necesitan cuidados especiales¹. Cabe destacar un componente psicossomático que se asocia con una probabilidad dos veces mayor en el desarrollo de los síntomas, especialmente en pacientes femeninas^{4,7,8}.

Es importante tener en cuenta que el MDIS es un diagnóstico de exclusión⁴, pues no hay biomarcadores específicos ni pruebas confirmatorias disponibles para su diagnóstico; sin embargo, la prueba cutánea de hipersensibilidad –en donde se aplican pequeñas cantidades del medicamento de forma intradérmica– es útil en ciertos casos como para la penicilina⁹. Esta es la única validada, mientras que otras pruebas cutáneas para diferentes medicamentos aún no son válidas; a pesar de esto pueden considerarse si se usa una concentración no irritante (NIC). La positividad de la prueba NIC en la mayoría de los casos sugiere que el medicamento debe ser evitado pero, si su resultado es negativo, no descarta la posibilidad de una alergia mediada por IgE^{3,5}. Asimismo se puede realizar la prueba de provocación de medicamentos, la cual consiste en exponer al paciente a la sustancia sospechosa de ser causante de las reacciones en situaciones controladas: se administra principalmente por la vía oral y se incrementa gradualmente la dosis con el objetivo de determinar si dicha sustancia es la responsable de la alergia o intolerancia en el individuo. Debe realizarse cuando hay baja probabilidad de un mecanismo mediado por IgE para la reacción^{5,9}. Tanto las pruebas cutáneas como las de provocación deben efectuarse siempre en unidades de alergología y por personal entrenado.

De esta manera, el primer paso en el enfoque del paciente es registrar el historial médico detallado identificando factores de riesgo tales como el género, la edad del paciente, comorbilidades u hospitalizaciones, antecedentes de enfermedades atópicas, medicamentos involucrados, en donde se incluya un estudio detallado especificando nombre y dosis administrada, además del momento y los síntomas presentados^{1,3-5}. Luego de la identificación de los medicamentos, estos deben ser retirados y reemplazados, si es posible, por medicamentos alternativos.

Los diagnósticos diferenciales de MDIS son MDAS o MDH, reacción farmacológica con síndrome de eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacción cruzada y reacción de brote (véase Cuadro 1).

El pilar del tratamiento se basa en detectar y retirar el medicamento desencadenante del MDIS⁴⁻⁶; posteriormente se suministra un manejo sintomático con diferentes terapias, entre ellas la administración de antihistamínicos pues se ha demostrado que aproximadamente el 89% de los pacientes

responden adecuadamente. No obstante, no son los únicos indicados puesto que los antileucotrienos pueden ser considerados en la prevención de reacciones no alérgicas causadas por medicamentos, especialmente las debidas a los AINE; sin embargo, en este grupo de medicamentos el paracetamol y la nimesulida son los que cuentan con una mayor tolerancia debido a su mecanismo de acción menos específico, mientras que los AINE –como la aspirina y las pirazonas (que son responsables de aproximadamente el 50% de las reacciones adversas a los AINE)– son inhibidores de COX-1 y COX-2; por lo tanto, en pacientes con síntomas cutáneos o respiratorios después de la ingesta de AINE, el paracetamol y la nimesulida son fármacos bien tolerados^{4,5}.

Para las reacciones de más de tres fármacos de diferente clase que se presenten por primera vez, se deben cambiar dichos medicamentos por una alternativa más segura usando premedicaciones, ya sea por vía oral (antihistamínicos, cromoglicato de sodio y corticosteroides) o por vía parenteral (antihistamínicos y corticosteroides); de la misma manera, se debe tener como alternativa la desensibilización del paciente al fármaco. En las reacciones donde no se presenten dichas situaciones, se realizará una prueba cutánea u otra prueba de alergias; si dicho resultado es positivo, se debe realizar una desensibilización con una alternativa más segura; en caso de ser negativo, retirar con alternativas más seguras usando premedicación parenteral⁴.

Cuando el medicamento involucrado no se puede reemplazar, existen algunas estrategias que favorecerían una buena respuesta por parte del paciente, siempre y cuando sean efectuadas en un entorno seguro, por ejemplo, la administración del fármaco solo o en combinación con premedicaciones y un adecuado protocolo de desensibilización que consiste en administrar inicialmente una dosis baja del fármaco e ir aumentándola en intervalos regulares hasta alcanzar la dosis terapéutica; esto permite al paciente alérgico recibir el medicamento “engañando” temporalmente al sistema inmunitario para que lo tolere. A fin de que el paciente continúe sin alergia temporalmente, debe seguir tomando el medicamento con regularidad pues, una vez suspendido, volverá a ser alérgico al medicamento en cuestión^{5,10}.

En las figuras 1 y 2 se presenta el algoritmo de tratamiento específico en caso de intolerancia a los antibióticos o AINE, respectivamente.

CONCLUSIÓN

El MDIS es una entidad común pero poco estudiada, con una alta prevalencia en mujeres y pacientes con polifarmacia. La alergia se diferencia de la intolerancia pues la primera cuenta con pruebas de sensibilidad positivas y los medicamentos están relacionados tanto química como inmunogenéticamente.

Cuadro 1. Diagnósticos diferenciales del MDIS. Tomado y modificado de Sapan B, et al.⁴

Características	MDIS	MDAS/MDH	DRESS	Reacciones	Reacciones de clínicas cruzadas	Reacciones de clínicas cruzadas brote
Cantidad de fármacos involucrados	> 3 fármacos químicamente diferentes	> 2 fármacos químicamente diferentes	Uno o más	Uno o más	Uno o más	Segunda reacción al mismo medicamento
Duración de la exposición al fármaco antes de que ocurra la reacción	< 1 hora en intolerancia a AINE	> 3 días	> 10 días	Varía entre fármaco y fármaco	2 a 4 hora - 2 días	
Expansión de las células T inducidas por fármacos	Desconocido	Días o semanas	Días o semanas	2-3 días	Solo activación, sin expansión	
Síntomas principales	Erupciones cutáneas similares a la urticaria, anafilaxia y broncoespasmo	Reacciones similares al primer MDH o diferentes	DRESS/exantema	Erupciones cutáneas al síndrome de hipersensibilidad grave	Idéntico a la primera reacción	
Sensibilización (pruebas cutáneas/LTT)	No	Sí (> 2 fármacos)	Sí	Sí	No	
Persistencia	Sí	Sí	No	Depende de la cantidad de células T precursoras	No	
Administración	Comenzar con un fármaco de otra clase bajo supervisión, reexposición o desensibilización, cuando sea necesario	Comenzar con un fármaco de otra clase bajo supervisión, reexposición o desensibilización, cuando sea necesario	Evitar el fármaco que causa DRESS, comenzar con otro fármaco de diferente clase	Premedicación con antihistamínicos y corticosteroides, comenzar otro medicamento de una clase estructuralmente diferente reexponer cuando sea necesario	Comenzar otro fármaco	

DRESS: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos. LTT: prueba de transformación de linfocitos. MDAS: síndrome alérgico a múltiples fármacos. MDH: hipersensibilidad a múltiples fármacos. MDIS: síndrome de intolerancia a múltiples fármacos. AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroides.

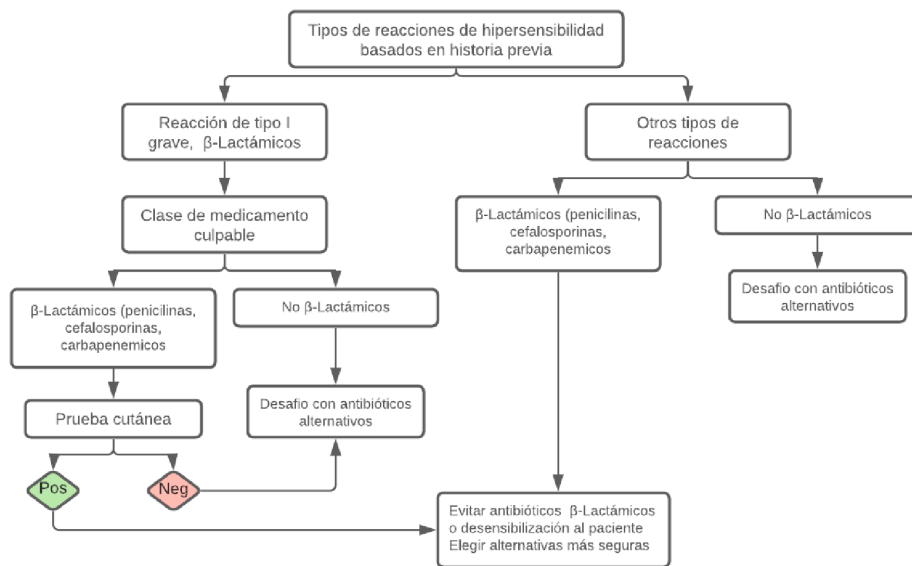


Figura 1. Algoritmo del tratamiento con medicamentos betalactámicos. Tomada y modificada de Sapan B, et al.⁴

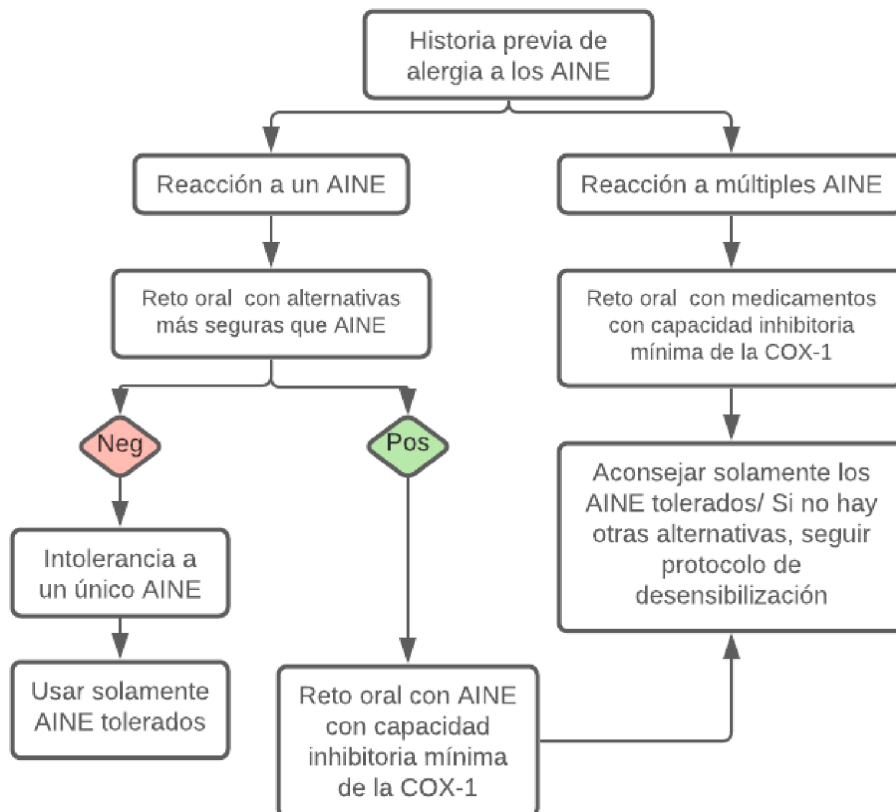


Figura 2. Algoritmo del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides. Tomada y modificada de Sapan B, et al.⁴

Para el diagnóstico es importante realizar una historia clínica detallada, debido a que las pruebas confirmatorias como la prueba cutánea de sensibilidad y la prueba de provocación al medicamento son muy poco usadas.

La identificación temprana del fármaco causante y su retiro es el pilar del manejo médico, además de una terapia farmacológica sintomática con corticosteroides o antihistamínicos y, en algunos casos, desensibilización del medicamento.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Moore A. Multiple drug intolerance syndrome. [Internet]. Milwaukee, WI: The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; 2020 [citado 2020 mayo 4]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/multiple-drug-intolerance>.
2. Bouguila J, Fathallah N, Tej A, et al. Challenging case of multiple-drug intolerance syndrome in a child. *Acta Scientific Pediatrics*. 2018;1(1):11.
3. Blumenthal KG, Saff RR, Banerji A. Evaluation and management of a patient with multiple drug allergies. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(3):197-203. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3739>.
4. Behera SK, Das S, Chengappa KG, et al. Drug intolerance syndrome: an underreported distinct clinical entity. *Curr Clin Pharmacol*. 2019;14(2):84-90. <https://doi.org/10.2174/1574884713666181112125714>.
5. Schiavino D, Nucera E, Roncallo C, et al. Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(2):136-142. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60637-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60637-0).
6. Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):88-93. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.11.006>.
7. Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, et al. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: epidemiology and associations with anxiety and depression. *Allergy*. 2018;73(10):2012-2023. <https://doi.org/10.1111/all.13440>.
8. Omer HM, Hodson J, Thomas SK, et al. Multiple drug intolerance syndrome: a large-scale retrospective study. *Drug Saf*. 2014;37(12):1037-45. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0236-x>.
9. Zubeldia JM, Jáuregui I, Baeza D, et al. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: Nerea; 2012. Vol. 1: 283-302; 365-370; 379-385.
10. Moore A. What is drug desensitization? [Internet]. Milwaukee, WI: The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; 2020 [citado 2020 mayo 4]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/SP-drug-desensitization>.