

## REACCIONES ADVERSAS A MÚLTIPLES ANTIBIÓTICOS

MARIANO SCOLARI<sup>1</sup>, DAIANA TROVATO<sup>2</sup>, LILIAN KOT<sup>1</sup>, GLENDA ERNST<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>3</sup>Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La información sobre reacciones adversas es fundamental para conocer la seguridad real de los medicamentos comercializados. Existen casos de pacientes con síndrome de intolerancia a múltiples drogas, una entidad poco reportada, la que puede presentarse cuando en un mismo paciente ocurren reacciones adversas a más de dos medicamentos no relacionados farmacológicamente. Se describe el caso de una mujer con diagnóstico de endocarditis por *Staphylococcus aureus* multisensible, que cursó con reacciones adversas a cinco antibióticos estructuralmente no relacionados y con mecanismos de acción diferentes, en dos internaciones consecutivas. Las reacciones fueron secundarias a cefazolina (tricitopenia), vancomicina (injurias renal), daptomicina (elevación de creatina fosfoquinasa) y linezolid (hepatotoxicidad) en la primera internación, y a cotrimoxazol (plaquetopenia) en la segunda. En todos los casos se observó daño transitorio en diferentes sistemas de órganos. Finalmente, se otorgó alta hospitalaria con clindamicina sin nuevas interacciones hasta finalizar tratamiento. Este caso podría corresponder al síndrome antes mencionado o a una entidad aún no caracterizada.

**Palabras clave:** farmacovigilancia, síndrome de intolerancia a múltiples drogas, reacciones adversas a múltiples antibióticos

**Abstract Adverse drug reactions to multiple antibiotics**

Adverse reaction reporting is essential to understand the actual safety of marketed medicines. There are cases of patients with multidrug intolerance syndrome, an under-reported entity, which can occur when adverse reactions to more than two pharmacologically unrelated drugs occur in the same patient. We describe the case of a woman diagnosed with multisensitive *Staphylococcus aureus* endocarditis who experienced adverse reactions to five structurally unrelated antibiotics with different mechanisms of action in two consecutive hospitalizations. The reactions were secondary to cefazolin (tricytopenia), vancomycin (renal injury), daptomycin (elevated creatine phosphokinase) and linezolid (hepatotoxicity) in the first hospitalization, and to cotrimoxazole (thrombocytopenia) in the second. Transient damage to different organ systems was observed in all cases. Finally, hospital discharge was granted with clindamycin without further interferences until treatment was completed. This case could correspond to the aforementioned syndrome or to an as yet uncharacterized entity.

**Key words:** pharmacovigilance, multiple drug intolerance syndrome, adverse reactions to multiple antibiotics

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es toda respuesta nociva, no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en un individuo para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad<sup>1</sup>. Dado que una RAM podría aumentar la comorbilidad y los costos de asistencia<sup>2</sup>; el ejercicio de la farmacovigilancia es esencial, no solo para conocer el perfil de seguridad de los medicamentos

comercializados, sino también para generar información útil sobre la incidencia e importancia de las RAM.

Una de las herramientas para el ejercicio de la farmacovigilancia es la ficha de notificación espontánea de RAM<sup>1</sup>. A través de ésta, el personal sanitario y pacientes nutren las bases de datos de los centros de monitoreo de medicamentos, contribuyendo al conocimiento de la seguridad de los mismos. Las fichas de notificación espontánea están diseñadas para notificar una RAM por vez<sup>3</sup>. Dado que la identidad está resguardada en cada notificación, cuando un mismo paciente presenta múltiples eventos, éstos quedarían registrados de forma individual, pudiendo contribuir a una subestimación de pacientes con RAM múltiples. A pesar de estas limitaciones del

---

Recibido: 30-IX-2022

Aceptado: 28-X-2022

Dirección postal: Mariano Scolari, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: marianojscolari@gmail.com

ejercicio de la farmacovigilancia<sup>4</sup>, se han informado casos de pacientes que han padecido diferentes RAM cuando se los expuso a diversos medicamentos. Esta entidad se denomina síndrome de intolerancia a múltiples drogas (MDIS), la que si bien esta poco caracterizada, tiene gran importancia clínica<sup>5</sup>.

Aunque cualquier fármaco podría causar MDIS, ha sido mayormente descrito para antibióticos y antiinflamatorios no esteroides<sup>5</sup>. En el presente artículo se describe el caso de una paciente que cursó RAM a múltiples antibióticos que podría corresponder a un MDIS.

### Caso clínico

Mujer de 50 años que concurrió al hospital por cuadro de disnea, asociado a dolor torácico de una semana de evolución.

Como antecedentes clínicos presentaba trombosis venosa profunda, secundaria a síndrome antifosfolípido, linfoma no Hodgkin tipo B de parótida (libre de enfermedad), SARS-CoV-2 leve, resuelto sin necesidad de internación, y colocación de perno y corona tres semanas previas a la consulta. La enferma no refirió alergias ni intolerancias previas a ningún medicamento.

Como medicación habitual utilizaba acenocumarol 2 mg al día, y clonazepam 2 mg por la noche.

Al examen físico se encontraba lúcida, saturando 93% al aire ambiente con corrección a 98% con cánula de oxígeno a 2 litros por minuto, taquicárdica (frecuencia cardíaca = 120

latidos/minuto), sin taquipnea (frecuencia respiratoria = 18 ciclos respiratorios/minuto). Buena mecánica ventilatoria con hipoventilación en base pulmonar izquierda. Fue ingresada a la sala general de internación para diagnóstico y tratamiento.

Se tomaron hemocultivos que fueron positivos para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS).

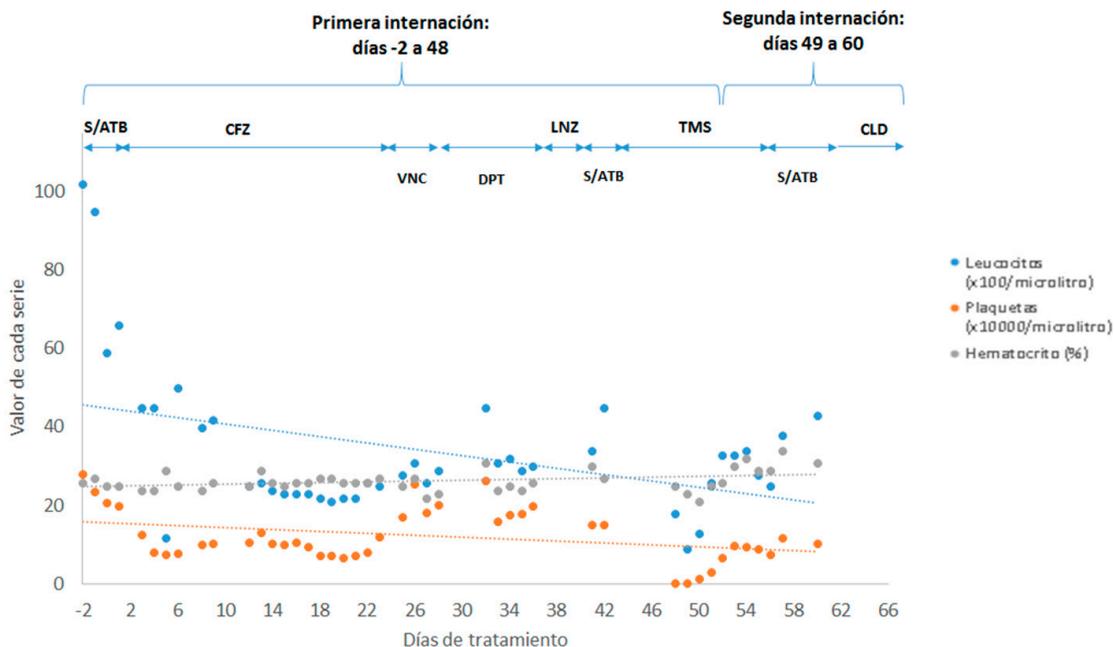
Se solicitó tomografía de tórax donde se evidenció derrame pleural bilateral a predominio izquierdo. Se realizó toracentesis que obtuvo resultado de exudado complicado con aislamiento de SAMS.

Se solicitó resonancia magnética de columna en contexto de dolor, donde se evidenciaron múltiples colecciones paravertebrales y un ecocardiograma transesofágico que evidenció una vegetación de 6 mm en válvula mitral nativa.

Con diagnóstico de bacteriemia continua por SAMS complicada con empiema pleural, absceso epidural y endocarditis infecciosa de válvula mitral nativa, se inició tratamiento antibiótico con cefazolina 2g cada 8 horas. Requirió además decorticación pulmonar y laminectomía más drenaje de absceso epidural L3-L4 y L4-L5.

Tras 48 horas de iniciado el tratamiento con cefazolina se observó descenso paulatino de plaquetas, leucocitos y glóbulos rojos, sin repercusión clínica aparente. El día 14 de tratamiento presentó tricitemia (leucocitos = 2400/ $\mu$ l, hematocrito = 26%, plaquetas = 106 000/ $\mu$ l) por lo que se realizó frotis de sangre periférica que no mostró elementos inmaduros. En la Figura 1 se observa la evolución temporal de los valores de las series sanguíneas, hallándose el día 19 tricitemia marcada. Dada la existencia de publicaciones que describen citopenia secundaria a cefalosporinas<sup>6</sup>, se suspendió cefazolina y se decidió continuar tratamiento con vancomicina 1g cada 12 horas. Sin embargo, la misma debió

Fig. 1.– Evolución temporal de las series sanguíneas durante el tratamiento completo con los diferentes antibióticos



S/ATB: sin antibióticos, CFZ: cefazolina, LNZ: linezolid, TMS: cotrimoxazol, CLD: clindamicina, VNC: vancomicina, DPT: daptomicina

TABLA 1.– Evolución de los parámetros de laboratorio correspondientes a cada reacción adversa en relación con el tratamiento antibiótico

Día de tratamiento	Leucocitos (miles/ $\mu$ L)	Plaquetas (miles/ $\mu$ L)	Hematocrito (%)	TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	CPK (U/L)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Tratamiento
-2	10.2	282	26	110.0	ND	22	64	Sin ATB
-1	9.5	237	27	119.5	ND	16	54	
0	5.9	208	25	94.8	ND	ND	ND	Cefazolina
1	6.6	199	25	119.5	ND	ND	ND	
3	4.5	128	24	147.5	ND	17	23	
4	4.5	82	24	ND	ND	20	21	
5	4.2	76	29	103.8	ND	19	18	
6	5.0	80	25	117.0	ND	22	17	
8	4.0	101	24	101.9	ND	ND	ND	
9	4.2	105	26	112.3	ND	ND	ND	
12	2.5	107	25	112.3	ND	ND	ND	
13	2.6	133	29	114.6	ND	ND	ND	
14	2.4	106	26	100.0	ND	ND	ND	
15	2.3	103	25	112.3	ND	ND	ND	
16	2.3	108	26	101.9	ND	15	6	
17	2.3	95	26	96.5	ND	ND	ND	
18	2.2	74	27	98.2	ND	ND	ND	
19	2.1	75	27	107.9	ND	ND	ND	Vancomicina
20	2.2	68	26	52.0	ND	ND	ND	
21	2.2	73	26	39.8	ND	14	6	
22	2.6	82	26	46.7	ND	ND	ND	Daptomicina
23	2.5	122	27	49.0	ND	ND	ND	
25	2.8	173	25	52.0	105	ND	ND	
26	3.1	256	27	49.5	ND	ND	ND	
27	2.6	184	22	56.1	ND	ND	ND	
28	2.9	204	23	60.1	ND	ND	ND	
32	4.5	264	31	68.0	70 488	ND	ND	
33	3.1	162	24	64.6	51 738	ND	ND	Linezolid
34	3.2	177	25	77.0	22 356	698	296	
35	2.9	181	24	81.8	7514	326	223	Sin ATB
36	3.0	200	26	80.6	2859	171	180	
41	3.4	151	30	54.3	ND	23	56	Cotrimoxazol
42	4.5	151	27	56.7	ND	ND	ND	
48	1.8	4	25	54.9	ND	29	17	
49	0.9	3	23	66.3	ND	30	23	
50	1.3	16	21	78.2	ND	26	24	Sin ATB
51	2.6	32	25	78.2	ND	18	18	
52	3.3	67	26	79.3	ND	14	15	
53	3.3	99	30	83.1	ND	12	13	
54	3.4	96	32	74.8	ND	11	12	
55	2.8	91	29	90.1	ND	10	10	Clindamicina
56	2.5	77	29	88.6	ND	12	10	
57	3.8	119	34	94.8	ND	18	19	
60	4.3	106	31	100.0	ND	14	19	

ATB: antibiótico; CPK: creatina fosfoquinasa; GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; ND: no disponible; TFG: tasa de filtrado glomerular

suspenderse a las 48 horas por injuria renal aguda (tasa de filtrado glomerular -TFG- de 39.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup> para un valor previo de 217 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Se inició tratamiento antibiótico con daptomicina 10 mg/kg/día. Luego de siete días de iniciada la misma, el valor de creatina fosfoquinasa (CPK) control fue de 70 488 U/L (valor previo = 105 U/L). En ese momento había mejorado la función renal con creatinemia de 0.98 mg/dL y la TFG de 60.1mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Aunque la paciente no presentó síntomas de miopatía, ni nuevo deterioro de la función renal, se decidió rotar daptomicina a linezolid 600mg cada 12 horas vía oral. A dos días de haber iniciado dicho antibiótico, se observó alteración del hepatograma con elevación de transaminasas hepáticas (GOT= 698 U/L y GPT = 296 U/L) para previas normales (GOT = 14U/L y GPT = 6U/L). Se decidió suspender linezolid por hepatotoxicidad asociada al mismo.

Tras dos días sin conducta antibiótica activa, se observó mejoría del hepatograma (GOT = 171U/L, GPT = 180U/L) y por estabilidad clínica, la paciente egresó con indicación de cotrimoxazol 160/800mg por vía oral cada 8 horas, como tratamiento ambulatorio y control por consultorios externos con el objetivo de completar 8 semanas efectivas de tratamiento antibiótico.

A los 12 días posterior al alta y aún en tratamiento antibiótico, la paciente concurrió al hospital tras caída de propia altura con traumatismo encefalocraneano, sin pérdida de conciencia. En tomografía de cerebro se observó hematoma subdural y en el laboratorio se detectó trombocitopenia grave (3000/μL) asociada a leucopenia (leucocitos = 900/μL), por lo que se decidió nueva internación. Considerando sus antecedentes, habiendo superado las citopenias por cefazolina y la cronología de los hallazgos, se interpretó que dicha bicitopenia podría deberse al tratamiento con cotrimoxazol, por lo que se suspendió. En la Tabla 1 se detallan los parámetros de laboratorio en cada internación asociados a los diferentes tratamientos instaurados.

Finalmente, una vez resuelto el hematoma subdural y observarse mejoría en el laboratorio, egresó de esta segunda internación bajo tratamiento antibiótico con clindamicina 600mg cada 12 horas por vía oral pudiendo resolver la endocarditis sin nuevas RAM.

En todos los casos se descartaron interacciones medicamentosas que pudieran explicar lo observado y las RAM fueron notificadas al sistema nacional de farmacovigilancia.

## Discusión

Se describe aquí el caso de una paciente con RAM a múltiples antibióticos, de grupos farmacológicos no relacionados. Aunque está establecido que el ejercicio de la farmacovigilancia favorece el conocimiento del perfil de seguridad real de los medicamentos, varios autores describen sub-reporte de RAM<sup>4, 7, 8</sup>, en especial sobre los casos de pacientes que padecen RAM a distintos fármacos<sup>5</sup>. La prevalencia informada de MDIS en los EE.UU. y Europa se encuentra entre 2 y 5%<sup>9, 10</sup> y se desconoce en nuestro país. Esto refleja la importancia para las instituciones de salud y entidades regulatorias, que deben detectar este síndrome y realizar recomendaciones al respecto, contribuyendo a mejorar el diagnóstico de MDIS cuando se presenta.

A pesar de que el mecanismo por el cual se manifiesta el MDIS se desconoce, algunos autores han propuesto que la liberación inespecífica de histamina por basófilos

y mastocitos, podría estar involucrada<sup>11, 12</sup>. Estos hallazgos sugieren la participación del sistema inmune en la instauración del MDIS, pero sin establecer un cuadro de alergia típico con síntomas como cefalea, malestar gastrointestinal, hipotensión y manifestaciones en piel<sup>9</sup>. Más aún, aunque no se han determinado anticuerpos plasmáticos en esta paciente, es poco probable que las RAM observadas estén vinculadas a un mecanismo inmunológico, lo cual estaría apoyado por las manifestaciones de tipo localizado en cada una.

De hecho, en el caso particular de la vancomicina y la daptomicina, lo observado corresponde a efectos adversos clásicos de estas drogas<sup>13, 14</sup>.

También han sido propuestos factores psicosociales que podrían predisponer al MDIS<sup>15</sup>. Esta observación es interesante porque si bien la paciente aquí descrita, consume habitualmente clonazepam, no presenta antecedentes psiquiátricos de relevancia, descartando la posibilidad de efecto nocebo. En conjunto, la evidencia de este caso sugeriría que podría corresponder a MDIS.

Fomentar el reporte de RAM contribuye a facilitar la identificación de pacientes que poseen este tipo de entidades, sean o no mediadas por anticuerpos. Aunque la hipótesis de una entidad por el momento no caracterizada debe ser confirmada en el futuro, promover la detección y difusión de casos de pacientes como el aquí descrito, favorecería no solo su caracterización sino también al abordaje de las RAM múltiples como un cuadro fisiopatológico, en lugar de eventos aislados, con posibles beneficios para los pacientes.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. World Health Organization. La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos 2004. En: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO\\_EDM\\_2004.8\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y); consultado septiembre 2022
2. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. En: *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
3. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). En: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/farmacovigilancia\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/farmacovigilancia_eventos_adversos_nuevo/index.html); consultado septiembre 2022.
4. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32: 19-31.
5. Behera SK, Das S, Chengappa KG, Xavier AS, Selvarajan S. Multiple Drug Intolerance Syndrome: An Underreported Distinct Clinical Entity. *Curr Clin Pharmacol* 2019; 14: 84-90.
6. Genchanok Y, Tolu SS, Wang H, Arora S. Agranulocytosis

- from outpatient antimicrobial treatment with ceftriaxone: A case report. *Perm J* 2019; 23: 18-190.
7. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385-96.
  8. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Diaz S, Lasheras B. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug saf* 2007; 30: 1073-82.
  9. Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 88-93.
  10. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Multiple Drug Intolerance Syndrome. En: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/multiple-drug-intolerance>; consultado octubre 2022.
  11. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Caldironi G, Barocci F. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 195-200.
  12. Asero R. Multiple drug allergy syndrome: a distinct clinical entity. *Curr Allergy Rep* 2001; 1: 18-22.
  13. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 459-69.
  14. Bhavnani SM, Ambrose PG, Hammel JP, Rubino CM, Drusano GL. Evaluation of Daptomycin Exposure and Efficacy and Safety Endpoints To Support Risk-versus-Benefit Considerations. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1600-7.
  15. Hassel JC, Danner D, Hassel AJ. Psychosomatic or allergic symptoms? High levels for somatization in patients with drug intolerance. *J Dermatol* 2011; 38: 959-65.