Los riesgos asociados a su uso están claros en la población adulta, y la experiencia en neonatos está basada en las series de casos publicados y ensayos aleatorizados que incluyen a un número reducido de pacientes[4], pero que indican que se trata de una terapia segura para este grupo de pacientes, si bien es cierto que los últimos artículos apuntan a un cierto riesgo de alteraciones en el sentido de la visión (alteraciones visuales, neuropatía óptica y hemorragias retinales[5]), aunque esta relación causa-efecto no está exenta de controversia[6].

Otra consideración que cabe destacar es el aspecto farmacoeconómico. Estas nuevas terapias han supuesto un incremento en los costes del tratamiento de la HTP para las instituciones sanitarias. El sildenafilo, en comparación con las demás opciones terapéuticas, es la más asequible en términos económicos (tabla 1), lo que permite, en caso de resultar eficaz para el paciente, una considerable disminución de los gastos. Todas estas características, junto con el hecho de poseer una buena biodisponibilidad oral y la posibilidad de elaborar una suspensión del mismo[7], incluso a partir de los comprimidos comercializados, convierten al sildenafilo en una atractiva alternativa cuyo uso se ha generalización para aquellos casos que no responden (30%) a la terapia habitual con óxido nítrico.

Bibliografía

1. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics. 2006;117:1077—83.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115:343—9.
3. Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Treatment of pulmonary arterial hypertension with sildenafil: from pathophysiology to clinical evidence. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;20:722—35.
4. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos. La Biblioteca Cochrane Plus. 2008;.(2).
5. Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, Ebenroth ES. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients. Pediatr Cardiol. 2009;30:871—82.
6. Kehat R, Bonsall DJ, North R, Connors B. Ocular findings of oral sildenafil use in term and near-term neonates. J AAPOS. 2010;14:1—4.
7. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:254—7.
8. Gutiérrez F, González I, Sánchez JL, Tevar E, Viña MM, Merino J. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Atención farmacéutica. Eur J Clin Pharmacy. 2010;12:39—45.

F. Gutiérrez Nicolás[a,*], M.M. Viña Romero[a], P. González Carretero[b] y J. Merino Alonso[a]

[a] *Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España*
[b] *Servicio de Pediatría, Unidad de Vigilancia Intensiva Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fgunico@gmail.com
(F. Gutiérrez Nicolás).

doi:10.1016/j.farma.2010.09.003

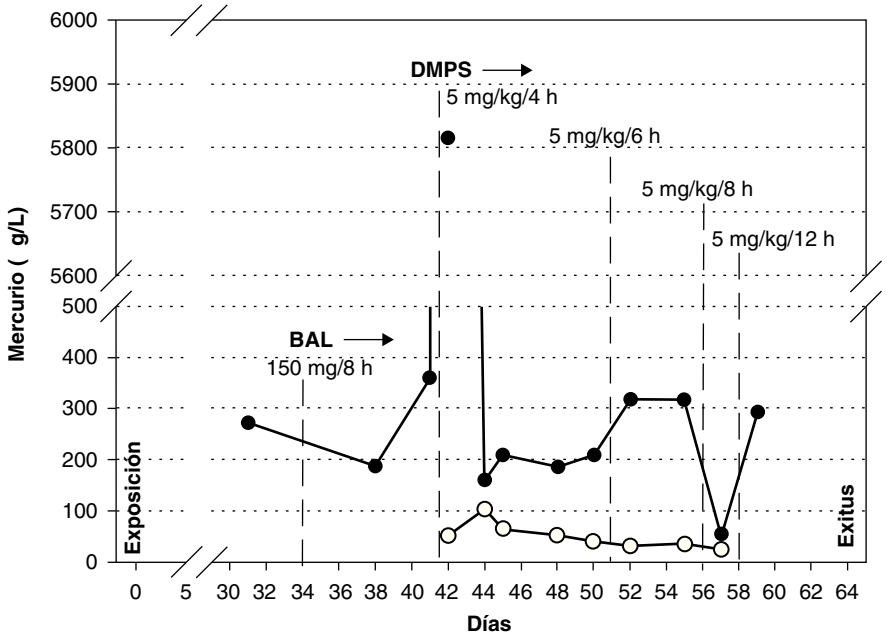
Uso del ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico en un niño con intoxicación severa por vapor de mercurio

Use of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid in a child with severe mercury-vapour poisoning

Sr. Director:

En este trabajo nos gustaría describir la primera experiencia con ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS) en España en un niño con intoxicación severa por vapores de mercurio metálico (Hg0). El Hg es un metal cuya solubilidad, reactividad, efectos biológicos y toxicidad difieren entre sus tres variedades químicas (metálico, inorgánico y orgánico)[1,2]. El Hg0 se absorbe principalmente en los pulmones (75-85% de dosis inhalada), y apenas por vía gastrointestinal (< 0,01%) o cutánea. Se difunde por vía hematógena cruzando fácilmente la barrera placentaria y hematoencefálica. El Hg0 se oxida a ión mercúrico el cual se une a los grupos sulfhídricos de proteínas, provocando la inhibición de complejos enzimáticos o la precipitación de proteínas estructurales en los tejidos quedando retenido principalmente en el sistema nervioso central (SNC), hematíes, hígado y corteza renal[1]. La intoxicación por vapor de Hg0 supone un riesgo importante para la salud que en ocasiones requiere tratamiento quelante.

Descripción del caso: varón de 12 años y 35 kg de peso. Tras 2 semanas con fiebre, odinofagia, tos, adenopatías y exantema generalizado ingresa en hospital comarcal e inicia tratamiento antibiótico diagnosticado de neumonitis infecciosa. A las 2 semanas del ingreso se sospecha la exposición domiciliaria durante 3 semanas a vapores de Hg0 procedentes de un recipiente con 100 ml de Hg0 guardado en el domicilio familiar durante años. Se verifican niveles tóxicos en orina iniciándose tratamiento con dimercaprol (BAL) a 6 mg/kg/4 h durante 2 días y posteriormente 3 mg/kg/6 h. El paciente empeora paulatinamente, con hipoxemia resistente, hipercapnia severa y patrón intersticial difuso bilateral en placas de tórax requiriendo traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos de nuestro centro donde se instaura ventilación de alta frecuencia oscilatoria, corticoterapia, laboratorio toxicoló-



BAL: dimercaprol, DMPS: ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico

Figura 1 Evolución de los niveles de mercurio en suero (◯) y orina (●) durante la terapia quelante. BAL: dimercaprol; DMPS: ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico.

gico de emergencias y protocolo de residuos contaminados. Tras un total de 8 días de tratamiento con BAL, se inicia terapia quelante con DMPS intravenoso. El DMPS (Dimaval®) se importó desde Alemania previa autorización de la Agencia Española del Medicamento. La pauta del tratamiento quelante y la evolución de niveles de Hg aparecen descritas en la figura 1. Adicionalmente, se realizó un ensayo con hemodiafiltración para incrementar la eliminación del mercurio, con nula respuesta clínica y analítica (ultrafiltración 0%). A pesar del tratamiento la evolución fue mala, con fracaso pulmonar y muerte.

La toxicidad por vapores de Hg0 depende de la dosis y el periodo de exposición. Los síntomas incluyen salivación, sabor metálico, gingivitis, fiebre, tos seca, disnea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. La exposición pediátrica a vapores de mercurio puede provocar acrodinia o «enfermedad rosada», que se caracteriza por descamación de palmas y plantas, hiperhidrosis, prurito, exantema, dolor articular, debilidad, hipertensión arterial y taquicardia. La disfunción pulmonar es la principal causa de muerte en niños por inhalación de vapores de Hg0[2]. En nuestro caso, se aprecia mucha de la sintomatología mencionada previamente (fiebre, vómitos, exantema cutáneo, hipertensión arterial y neumonitis intersticial).

Los niveles de Hg en sangre normales son < 10-20 μg/l. Los niveles de mercurio en orina además de confirmar una exposición al mercurio son también útiles para una apropiada monitorización de la efectividad de la terapia quelante. En un paciente no expuesto los niveles de mercurio en orina de 24 h deberían ser < 20 μg/l. Con niveles > 100-150 μg/l podemos encontrar una sutil afectación neurológica y con niveles > 300 μg/l los síntomas serán mucho más evidentes[2]. En la figura 1 observamos una disminución de los niveles en suero al instaurar la terapia quelante. Sin embargo, los niveles en orina no mostraron un cambio tan claro. La terapia no mejoró la clínica del paciente a pesar de un indicativo incremento en la movilización de los depósitos de Hg.

El tratamiento de la intoxicación de mercurio incluye medidas de soporte y fármacos quelantes que forman complejos solubles tiol-Hg eliminándose por orina. Estos son: BAL, penicilamina, su derivado N-acetil-D-penicilamina, DMPS y ácido dimercaptosuccínico. Los dos últimos son derivados solubles del BAL[2].

El DMPS ha demostrado, tanto en estudios clínicos como experimentales, aumentar la excreción urinaria de mercurio en individuos expuestos a vapores de mercurio[3]. Debido a la gravedad y nula respuesta terapéutica de este, se decidió cambiar de BAL a DMPS como terapia de rescate. EL DMPS es más hidrosoluble y está disponible para administración parenteral y oral. Se une en un 80% a la albúmina, atraviesa levemente la barrera hematoencefálica, es metabolizado en el hígado y el 46-59% se elimina por vía renal y el resto por vía biliar. La vida media de DMPS en plasma y sangre administrado de forma parenteral es de 1,1 y 0,9 h, respectivamente. Siguiendo las recomendaciones en una intoxicación severa iniciamos con dosis de DMPS a 30 mg/kg/día por vía intravenosa[3]. Los trabajos sobre terapia quelante con DMPS por intoxicación por Hg0 en niños son escasos[4–7]. Ninguno de ellos comparaba la eficacia con el BAL, los pacientes se recuperaron satisfactoriamente y en ningún caso se observaron síntomas de neumonitis. Entre los efectos adversos más frecuentes de DMPS destaca: picor, mareo, fiebre, debilidad, exantema, urticaria, reacciones cardiovasculares, y capacidad de quelar oligoelementos. Aunque es difícil de valorar por la gravedad de la situación clínica, no apreciamos efectos adversos relacionados con la terapia con DMPS en el paciente.

Identificar una intoxicación por mercurio e instaurar tratamiento quelante de forma precoz es crucial. El tiempo desde el inicio de la exposición hasta la instauración del tratamiento quelante fue de 4-5 semanas en nuestro caso. En este tiempo, la distribución e inonización en los órganos diana hacía difícil el éxito de la terapia quelante. En trabajos con buena respuesta terapéutica, el inicio del tratamiento con DMPS no se retrasó más de 5 h desde la intoxicación[8].

Otra de las dificultades es interpretar la evolución de los niveles de Hg, especialmente cuando la distribución e ionización de Hg se ha realizado. A pesar del aparente incremento en la movilización de depósitos y de eliminación de Hg, el nivel de exposición tan elevado y el retraso en el inicio de la terapia explicaría el deterioro y el desenlace fatal del paciente. El DMPS en las intoxicaciones severas por Hg0 sería eficaz si se inicia el tratamiento en las primeras horas. Finalmente, insistir en la prevención y necesaria eliminación del Hg0 en los hogares.

Bibliografía

1. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA, Marco Macián A, García i Castell J, Cánovas Conesa A, et al. Hospitales sostenibles (II). Mercurio: exposición pediátrica. Efectos adversos en la salud humana y medidas preventivas. Rev Esp Pediatr. 2003;59:274—91.
2. Clifton II JC. Mercury Exposure and Public Health. Pediatr Clin N Am. 2007;54:237—69.
3. Bradberry SM, Sheehan TM, Barraclough CR, Vale JA. DMPS can reverse the features of severe mercury vapor-induced neurological damage. Clin Toxicol (Phila). 2009;47:894—8.
4. Rennie AC, McGregor-Schuerman M, Dale IM, Robinson C, McWilliam R. Mercury poisoning after spillage at home from a sphygmomanometer on loan from hospital. BMJ. 1999;319:366—7.
5. Van der Linde AA, Pillen S, Gerrits GP, Bouwes Bavinck JN. Stevens-Johnson syndrome in a child with chronic mercury exposure and 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) therapy. Clin Toxicol (Phila). 2008;46:479—81.
6. Setz JM, Van der Linde AA, Gerrits GP, Meulstee J. EEG findings in an eleven-year-old girl with mercury intoxication. Clin EEG Neurosci. 2008;39:210—3.
7. Van der Linde AA, Lewiszong-Rutjens CA, Verrips A, Gerrits GP. A previously healthy 11-year-old girl with behavioural disturbances, desquamation of the skin and loss of teeth. Eur J Pediatr. 2009;168:509—11.
8. Dargan PI, Giles LJ, Wallace CI, House IM, Thomson AH, Beale RJ, et al. Case report: severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. Crit Care. 2003;7:1—6.

M. García-Valdés[a,*], J.A. Ortega-García[b], L. Menéndez-Naranjo[a] y A. de la Rubia Nieto[a]

[a] *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España*
[b] *Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España*

[*] Autor para correspondencia.
Correo electrónico: margv03@hotmail.com
(M. García-Valdés).

doi:10.1016/j.farma.2010.09.002

Reacciones adversas poco frecuentes y clínicamente relevantes tras la administración subcutánea de acetato de glatirámero

Rare and clinically relevant adverse reactions following subcutaneous administration of glatiramer acetate

Sr. Director:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, de carácter crónico y origen autoinmune. Los tratamientos existentes han ido dirigidos a neutralizar o bloquear ese componente autoinmune, empleando para ello fármacos como el interferón (IFN) beta 1a, IFN beta 1b, acetato de glatirámero o natalizumab[1,2]. Actualmente la EM es la segunda causa de discapacidad entre los adultos jóvenes por detrás de los accidentes de tráfico[1].

En nuestro servicio de farmacia se atiende a 109 pacientes que padecen EM, y de ellos, 19 están en tratamiento con acetato de glatirámero.

El acetato de glatirámero (Copaxone®) es un polímero de aminoácidos de origen sintético indicado en el tratamiento de la EM para reducir la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios con esclerosis múltiple remitente-recidivante[3,4]. Este medicamento fue aprobado en marzo de 2004 y la dosis a administrar en adultos es de 20 mg inyectados por vía subcutánea una vez al día. Las reacciones adversas que produce con mayor frecuencia son las relacionadas con el lugar de la inyección[5]. De hecho, el paciente debe ser advertido de la posibilidad de una reacción inmediatamente posterior a la administración del preparado y que consiste en vasodilatación (rubefacción), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia. La mayoría de estos síntomas son de corta duración y remiten espontáneamente sin secuelas. Otras reacciones que puede ocasionar el acetato de glatirámero son: infecciones, gripe, ansiedad, depresión, dolor de cabeza, náuseas, disnea, vasodilatación, exantema cutáneo, artralgia o dolor de espalda.

Descripción del caso clínico

La paciente que nos ocupa, de 49 años, comenzó el tratamiento de la EM en el año 2000 con IFN beta 1a (Rebif®) con una dosis de 22 μg administrados 3 veces por semana en inyección subcutánea. Este medicamento fue bien tolerado. En marzo de 2005 es diagnosticada de tiroiditis autoinmune y debido a contraindicación, el INF es suspendido. Se ins-