

Entre los medicamentos que se utilizan en pacientes con infección por el VIH que pueden causar insuficiencia suprarrenal se encuentran la rifampicina, la fenitoína, el ketoconazol, el fluconazol y los opioides⁴. El tratamiento con acetato de megestrol se ha asociado con síndrome de Cushing, diabetes de reciente comienzo e insuficiencia suprarrenal, tanto en pacientes oncológicos⁶ como en pacientes con infección por el VIH⁷. En la revisión de la bibliografía realizada por Mann et al⁸ junto con los casos comunicados a la Food and Drug Administration, se identificaron 5 casos de síndrome de Cushing, 12 de diabetes de reciente comienzo y 16 de insuficiencia suprarrenal asociados a acetato de megestrol. Cinco pacientes manifestaron síntomas de insuficiencia suprarrenal días o semanas después de suspender o disminuir la dosis y 11 durante el tratamiento, como ocurrió en nuestro caso. Entre las posibles explicaciones para este hecho estarían: el abandono del tratamiento no comunicado al médico; el enmascaramiento de la insuficiencia suprarrenal por estrés intercurrente; la actividad mixta agonista-antagonista del megestrol, que se fija al receptor glucocorticoide como agonista débil y también como antagonista, bloqueando la fijación de glucocorticoides endógenos más potentes, y una mayor potencia para suprimir el EHH que para manifestar actividad glucocorticoide metabólica periférica. Aunque todas estas posibilidades existen, es importante para los clínicos considerar que la supresión suprarrenal sintomática puede ocurrir en pacientes que reciben megestrol, y no sólo en aquellos a los que se ha suspendido o disminuido la dosis recientemente⁸.

En definitiva, es importante que en pacientes con infección por el VIH avanzada con caquexia, en tratamiento con acetato de megestrol, se considere la posibilidad de aparición de insuficiencia suprarrenal y, por tanto, se vigilen los valores de cortisol sérico durante el tratamiento, tal como se realizó en nuestro caso.

Bibliografía

1. Ficha técnica Maygace® Altas dosis. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Hervas R, Cepeda C, Pulido F. Síndrome de Cushing secundario a acetato de megestrol en una paciente con sida. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:638-9.
3. Salinas I, Lucas A, Clotet B. Secondary diabetes induced by megestrol acetate therapy in a patient with AIDS-associated cachexia. *AIDS*. 1993;7:894.
4. Huang YW, Chang CC, Sun HY, Chen MY, Hung CC, Chang SC. Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:250-3.
5. Mayo J, Collazos J, Martínez E, Ibarra S. Adrenal function in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Arch Intern Med*. 2002;162:1095-8.
6. Dev R, Del Fabbro E, Bruera E. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer*. 2007;110:1173-7.
7. Stockheim JA, Daaboul JJ, Yorgev R, Scully SP, Binns HJ, Chadwick EG. Adrenal suppression in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. *J Pediatr*. 1999;134:368-70.
8. Mann M, Koller E, Murgo A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med*. 1997;157:1651-6.

O. Ibarra Barrueta
Servicio de Farmacia,
Hospital de Galdakao-Usansolo,
Galdakao, Vizcaya, España
Correo electrónico: mariaolatz.ibarrabarrueta@
osakidetza.net (O. Ibarra Barrueta)
M. García García y C. Aguirre Gómez
Centro de Farmacovigilancia del País Vasco
J. Mayo Suárez
Servicio de Infecciosas,
Hospital de Galdakao-Usansolo,
Galdakao, Vizcaya, España

Atención farmacéutica a un paciente diagnosticado de mastocitosis

Pharmaceutical care of a patient diagnosed with mastocytosis

Sr. Director:

Las mastocitosis engloban un conjunto de enfermedades que se caracterizan por una acumulación de mastocitos en la piel, con o sin afectación de otros órganos o sistemas. Se pueden clasificar en cutáneas (90%) y sistémicas (10%). Son de etiología desconocida, de aparición esporádica y con predominio en la raza blanca¹.

Las mastocitosis sistémicas se definen por un incremento patológico del número de mastocitos en otros tejidos distintos del cutáneo. La afectación más frecuente son las lesiones óseas y la hepatoesplenomegalia; también se ve afectado el sistema digestivo, el hematopoyético y los ganglios linfáticos². El tratamiento es sintomático y de eficacia variable¹.

En esta carta describimos el caso de un paciente diagnosticado de mastocitosis sistémica y la atención farmacéutica que le proporcionamos.

Caso clínico

Paciente varón de 66 años de edad, que en agosto de 2007 ingresa en el hospital por pancitopenia, refiriendo astenia y anorexia desde hace varios meses. Entre los antecedentes personales destaca la aparición de un cuadro anafiláctico tras picadura de avispa y un carcinoma basocelular en la espalda intervenido en verano de ese mismo año. No tiene historial de alergias a medicamentos. Tras la realización de los estudios pertinentes es diagnosticado de mastocitosis sistémica.

El servicio de hematología se pone en contacto con el Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (centro de referencia), perteneciente a la Red Española de Mastocitosis (REMA), quienes sugieren la utilización de interferón alfa 2b.

Siguiendo el protocolo establecido por la REMA, se administra la dosis mínima posible de interferón alfa 2b durante 3 días consecutivos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con control de constantes vitales y premedicación

consistente en 60 mg de metilprednisolona, 5 mg de dexclorfeniramina y 300 mg de ranitidina vía intravenosa 1 h antes de la administración para evitar la posible reacción por liberación de histamina. Tras las primeras 3 dosis en la UCI, el paciente se traslada a la planta de hematología donde se continúa la administración de interferón a dosis de 1,5 millones de U (MU) 3 días a la semana la primera semana y recibe el alta hospitalaria con una pauta de 3 MU lunes, miércoles y viernes, además de corticoides, paracetamol, dexclorfeniramina y ranitidina como premedicación por vía oral.

En octubre la hematóloga solicita al servicio de farmacia la elaboración de cápsulas de 200 mg de cromoglicato sódico para añadir al tratamiento^{3,4}, comenzando con dosis de 200 mg/12 h durante 3 días y a continuación 200 mg/8 h. Desde el alta hospitalaria el paciente acude a la sección de pacientes externos del servicio de farmacia, desde donde se le realiza el seguimiento farmacoterapéutico y se le dispensan las cápsulas de cromoglicato.

Coincidiendo con el inicio de la dosis de 200 mg/8 h, el paciente refiere la aparición de edemas maleolares, por lo que se añade al tratamiento furosemida y espironolactona. Tres días más tarde el paciente acude a consulta de forma urgente por la aparición de una reacción cutánea en las piernas acompañada de edema de tobillos. Ante la sospecha (posteriormente confirmada) de vasculitis leucoeritoblástica debida al tratamiento con interferón se decide suspender este medicamento. Tras una mejoría inicial del cuadro, 3 semanas más tarde vuelven a aparecer lesiones vasculíticas, por lo que se suspende también el tratamiento con cromoglicato por si éste estuviese implicado.

Pasado 1 mes las lesiones han desaparecido casi por completo y el paciente sólo recibe tratamiento con furosemida. Se plantea un cambio en el tratamiento y se inicia hidroxycarbamida a dosis iniciales de 2 g/semana, incrementándolo gradualmente hasta 3,5 g/semana.

En febrero de 2008 el paciente presenta un episodio de diarrea, por lo que se pauta de nuevo cromoglicato de 200-400 mg/día según tolerancia. En este momento el paciente continúa con hidroxycarbamida a dosis variables con respuesta muy moderada y sin que se hayan desarrollado lesiones vasculíticas.

Los resultados de los estudios de mutación realizados al paciente informaron de la presencia de la mutación *D816V* de *c-Kit* en las células de la línea mieloide estudiadas.

Discusión

La mastocitosis sistémica es una entidad poco frecuente para la que no hay un tratamiento estandarizado¹. A pesar de que en la bibliografía se encuentran numerosas referencias a la utilización de interferón alfa-2b, no están claramente establecidas ni sus indicaciones, ni las dosis, ni la duración del tratamiento^{2,5,6}. Actualmente, no tiene esta indicación aprobada por lo que su utilización requiere la autorización del Ministerio como "uso compasivo".

En nuestro caso, una vez obtenida la autorización, surgieron dudas con las dosis que debían administrarse, por lo que nos pusimos en contacto con el centro de estudios de mastocitosis de Toledo, desde donde nos recomendaron la preparación de la mínima dosis posible. Puesto que la dilu-

ción recomendada en la ficha técnica de interferón alfa 2b (viales de 10 MU/ml) es de 10 MU en 100 ml de suero fisiológico, la menor dosis que podría prepararse sería de 10.000 U en 0,1 ml. Realizamos las diluciones en campana de flujo laminar horizontal y, finalmente, se administraron al paciente 0,05 ml (5.000 U) vía intradérmica. Posteriormente, el servicio de dermatología comentó la posibilidad de poder administrar un volumen menor: 0,025 ml (2.500 U).

La sospecha de vasculitis asociada al uso de interferón se notificó al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Para preparar un lote de 100 cápsulas de cromoglicato se utilizó el principio activo cromoglicato disódico Ph. Eur. en polvo, suministrado por ROIG FARMA, S.A.U. en envases de 25 g. Se pesaron 20 g del producto, trituramos finamente y encapsulamos (utilizando cápsulas del n.º 2) sin necesidad de añadir ningún excipiente, pero teniendo la precaución de realizar el proceso cuanto antes, puesto que se trata de un producto muy higroscópico. Se realizó control de uniformidad de masa y se envasó en frasco de color topacio etiquetado con el nombre del paciente y protegido de la humedad.

En la mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica los mastocitos expresan la mutación *D816V* en el gen *Kit*² que codifica una proteína con actividad tirosincinasa y que desempeña un papel central en la patogenia de la enfermedad. Algunos estudios han demostrado la eficacia de imatinib en pacientes con mastocitosis sistémica, incluyendo los portadores de la mutación *D816V*⁷, aunque esta mutación es relativamente resistente a imatinib⁸. En nuestro caso se valoró la posibilidad de utilizar imatinib y se iniciaron los trámites para solicitarlo como uso compasivo, sin embargo, finalmente no se administró al paciente.

Bibliografía

1. Hennessy B, Giles F, Cortes J, O'Brien S, Ferrajoli A, Ossa G, et al. Management of patients with systemic mastocytosis: review of M.D. Anderson Cancer Center experience. *Am J Hematol*. 2004;77:209-14.
2. Quintas-Cardama A, Aribi A, Cortes J, Giles FJ, Kantarjian H, Verstovsek S. Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*. 2006;107:1429-39.
3. Zachariae H, Herlin T, Larsen PO. Oral disodium cromoglycate in mastocytosis. *Acta Derm Venereol*. 1981;61:272-3.
4. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85:852-5.
5. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002;119:1090-7.
6. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, Raphaël M, Martin A, Brière J, et al; Group AFIRMM (Association française pour les initiatives de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses). Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52:294-9.
7. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doormaal JJ, Oranje AP, van de Loosdrecht AA, van Daele PL. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial. *Cancer*. 2006;107:345-51.

8. Shah NP, Lee FY, Luo R, Jiang Y, Donker M, Akin C. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis. *Blood*. 2006;108:286-91.

M.P. Ascunce Saldaña

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

Correo electrónico: maria.pilar.ascunce.saldana@sergas.es

(M.P. Ascunce Saldaña)

Patricia Iglesias Neiro

Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal de Valdeorras, Valdeorras, Orense, España

Síndrome de Stevens-Johnson y hepatitis tóxica por esomeprazol

Stevens-Johnson syndrome and toxic hepatitis due to esomeprazole

Sr. Director:

Esomeprazol es el enantiomero-S de omeprazol comercializado en España desde noviembre del 2000. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal que actúa reduciendo la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción selectivo. Esomeprazol está indicado en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, en la úlcera péptica inducida por antiinflamatorios no esteroideos, en infección por *Helicobacter pylori* en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado y en el tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison.

Las reacciones adversas que afectan a la piel y tejido subcutáneo son poco frecuentes, raras o muy raras para esomeprazol, y en la ficha técnica se indica que el síndrome de Stevens-Johnson es una reacción adversa muy rara, descrita en menos del 0,01% de los pacientes. Los trastornos hepatobiliares tampoco son comunes, y la hepatitis es una reacción adversa clasificada como rara, es decir, descrita entre el 0,01 y el 0,1% de los pacientes.

Describimos el caso de un paciente con dispepsia tratada con esomeprazol que presentó un síndrome de Stevens-Johnson y hepatitis tóxica.

Caso clínico

Mujer de 66 años, que no refiere alergias medicamentosas conocidas, intervenida de quiste hidatídico hepático en 1985. Diagnosticada de dispepsia desde febrero de 2004 en tratamiento con pantoprazol hasta febrero de 2007, que se suspendió por falta de efectividad.

El 21 de febrero de 2007 inició tratamiento con esomeprazol (40 mg/24 h). Desde el comienzo la paciente refería molestias como inflamación de cara y dedos de las manos. El 2 de marzo de 2007 acudió a urgencias por empeoramiento de síntomas acompañados de fiebre, diarrea, prurito y erupciones cutáneas. Se dio de alta tras remisión de síntomas.

Vuelve a urgencias por el mismo motivo el 7 de marzo de 2007, se retiró el esomeprazol de su tratamiento y fue ingresada por el servicio de medicina interna con diagnóstico de hepatitis tóxica aguda y síndrome de Stevens-Johnson.

Al ingreso presentó lesiones en mucosas (conjuntiva, paladar duro y genitales). Se realizó biopsia de mucosa bucal para descartar úlcera herpética, y se confirmó que no se trataba de infección viral. La paciente se mantuvo febril y con las complicaciones siguientes: lesión en conjuntiva, bacteriemia por flebitis en antebrazo por *Staphylococcus aureus* y trombosis. De forma progresiva desarrolló hipotensión arterial y taquicardia. Se realizó tomografía computarizada abdominal que mostró hematoma retroperitoneal con sangrado activo. Ante la situación crítica, la paciente ingresó en unidad de cuidados intensivos. Tras 24 h de estabilización presentó bruscamente shock, sudoración profusa, mala perfusión periférica y bradicardia extrema. Continuó con las lesiones cutáneas y en mucosas con coloración violácea de la piel. Progresivamente presentó neumonía, shock séptico, disfunción renal, síndrome de distrés respiratorio y fallo hepático. El 8 de junio de 2007 falleció por fracaso respiratorio agudo e hipoxemia refractaria.

Se notificó la reacción adversa a medicamentos (RAM) al centro regional de farmacovigilancia. Tras aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna modificado, tanto la relación de causalidad del esomeprazol con la hepatitis tóxica como con el síndrome de Stevens-Johnson se clasificó como *posible*.

Discusión

El síndrome de Stevens-Johnson es una erupción mucocutánea ampollosa grave que afecta a zonas mucosas. Su mecanismo es similar al del eritema multiforme y se atribuye a respuestas inmunes citotóxicas dirigidas contra queratinocitos que expresan antígenos extraños infecciosos o farmacológicos. Suele aparecer dentro del primer mes siguiente a la iniciación del tratamiento farmacológico.

Los hallazgos cutáneos más frecuentes en el síndrome de Stevens-Johnson son:

- Erupción aguda formada por pápulas eritematosas, vesículas de color pardusco, púrpura y lesiones en diana.
- Hipersensibilidad dolorosa y ardor en la piel.
- Aparición de ampollas y erosiones en las mucosas.
- Costras hemorrágicas gruesas en los labios.
- Conjuntivitis y ulceración corneal y uveítis.
- Distribución de las lesiones preferentemente central en la cara y en el tronco.

También se encuentran hallazgos extracutáneos. Durante la fase temprana, el 10-30% de los pacientes desarrolla fiebre alta. Pueden verse afectados los siguientes sistemas en su forma más grave: respiratorio, gastrointestinal, nervioso central y renal. Además, debido al desprendimiento generalizado de la epidermis, aumentan los requerimientos de líquidos y nutrientes, y hay riesgo de sepsis.

En caso de enfermedad limitada y atención de soporte adecuada, la mortalidad es inferior al 1%.

El tratamiento de este síndrome consiste en controlar el dolor, identificar y tratar las fuentes de infección, suspender los fármacos sospechosos, cubrir las necesidades de lí-