

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 espirolactona. 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 leucoeritroblástica 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, incrementándose 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 tirosinasa 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, Kluijn-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,
Valderroas, Orense, España*