
Aprepitant en tratamiento del Prurito Crónico para pacientes con Linfoma Cutáneo de células T: Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary.

Aprepitant in the treatment of Chronic Pruritus for patients with Cutaneous T-cell Lymphoma: Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome.

Por: Dra. María del Mar Pérez Calvo

marperezc@gmail.com

<https://orcid.org/0000-00017386588X>

Resumen:

El prurito crónico, es uno de los síntomas más prevalentes en los pacientes con Linfoma Cutáneo de células T subtipo: Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary. Es un fenómeno multidimensional que incluye componentes sensitivos, emocionales y cognitivos.

El prurito crónico, y el dolor crónico, comparten varias características, y ambos podrían relacionarse con una sensibilización periférica y central, lo cual genera una entidad compleja, cuyo su abordaje y tratamiento constituyen un reto terapéutico para el clínico, pues actualmente se cuenta con pocos regímenes terapéuticos para este importante grupo de pacientes refractarios a las terapias clásicas.

Recientemente se encuentra a la vanguardia la investigación y realización de ensayos clínicos sobre el uso de Aprepitant, un antagonista del receptor de neuroquinina-1, el cual mediante su mecanismo de acción muestran un potencial antipruriginoso significativo para tratamiento del prurito crónico especialmente prurito crónico refractario, lo cual representa una alternativa farmacológica prometedora que proporciona alivio sintomático, e impacto positivo sobre la calidad de vida a los pacientes con diagnóstico de Linfoma Cutáneo de células T, que asocian esta condición.

Palabras Clave: Linfoma de células T, piel, Aprepitant, sustancia P, Aprepitant, prurito.

Abstract:

Chronic pruritus is one of the most prevalent symptoms in patients with Cutaneous T-cell Lymphoma subtype: Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. It is a multidimensional phenomenon that includes sensitive, emotional and cognitive components.

Chronic pruritus and chronic pain share several characteristics, and both could be related to peripheral and central sensitization, which generates a complex entity, whose approach and treatment constitute a therapeutic challenge for the clinician, as there are currently few therapeutic regimens for this important group of patients refractory to classical therapies.

Research and clinical trials on the use of Aprepitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, have recently been at the forefront, which, through its mechanism of action, shows a significant antipruritic potential for

treatment of chronic pruritus, especially refractory chronic pruritus, which represents a promising pharmacological alternative that provides symptomatic relief and positive impact on quality of life to patients diagnosed with Cutaneous T-cell Lymphoma, who associate this condition.

Keywords: Lymphoma T-Cell, pruritus, Aprepitant, Substance P, skin.

Conflicto de Intereses:

No existe ningún conflicto de intereses en el presente artículo.

Método

Para elaborar este artículo, se consultaron múltiples fuentes bibliográficas, de las bases de datos de Science Direct y Scielo, PubMed.

Bases de datos de acceso Biblioteca Médica Hospital Calderón Guardia.

Libros Médicos de contenido científico como: Bolonia Dermatología: Principales diagnósticos y tratamientos y Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.

Finalmente se eligieron 16 artículos y dos libros de valioso contenido, y aporte científico, tanto los artículos incluyen revisiones, ensayos clínicos, y procesos de investigación actualizados enfocados en patologías dermatológicas: Linfoma Cutáneo de Células T, prurito crónico, e inhibidores de la neuroquinina-1: Aprepitant.

No se incluye literatura que abarque otros subtipos de Linfoma cutáneo como Linfomas de estirpe B, o literatura que no contenga información de prurito en estos pacientes, así como manejo del prurito que no abarque el uso de los receptores de la Neurokinina 1.

Introducción

El prurito crónico es uno de los síntomas principales asociados de forma temprana y permanente en los pacientes con diagnóstico de Linfoma T cutáneo: Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary, representa un síntoma difícil de tratar y afecta gravemente al paciente calidad su de vida y bienestar psicológico. La sustancia P es un mediador importante en la inducción y el mantenimiento del prurito, y por tanto representa un prometedor objetivo para el tratamiento antipruriginoso. (13)

Aprepitant es el primer fármaco disponible comercialmente de una nueva clase de antagonistas de receptores de la neuroquinina-1 (NK1) con poca o ninguna afinidad por otros receptores de neuroquinina.

Fue aprobado en 2003 para prevención de la emésis inducida por quimioterapia, Aprepitant generalmente se administra por un período de 3 días consecutivos. El ligando dominante de NK1, sustancia P, resultó ser un mediador importante en la inducción y mantenimiento del prurito. Además, un aumento de NK1 se ha descrito en los queratinocitos de los pacientes con prurito crónico. (9) Lo cual representa una prometedora e innovadora propuesta terapéutica para este subgrupo de pacientes.

Prurito: definición.

El prurito, picazón o picor, como se le dice de manera coloquial, es el síntoma predominante en las patologías cutáneas, y puede definirse como una sensación no placentera de la piel que provoca el deseo de rascarse. Esta sensación se puede presentar de forma aguda, o crónica, esta última, si persiste por más de seis semanas. (1).

Se ha informado que el prurito es superior al 20% en la población general y llega a más del 50% entre los pacientes con enfermedades de la piel. (2).

El prurito crónico es un fenómeno multidimensional que incluye componentes sensitivos, emocionales y cognitivos. (3) Y es que el prurito crónico, y el dolor crónico, comparten varias características, y ambos podrían relacionarse con una sensibilización periférica y central. (4), lo cual genera una entidad compleja, que representa un reto terapéutico para el clínico, que, en búsqueda de mejorar la calidad de la vida del paciente, se enfrenta a una encrucijada de terapias clásicas, a las cuales un subgrupo de pacientes no responderá.

Ciertamente para el manejo y tratamiento dolor, disponemos de una amplia variedad de medicamentos eficaces, en contraparte no existen medicamentos antipruriginosos que sean siempre beneficiosos en general, (4) ni se dispone de una amplia variedad de estudios clínicos, e investigación acerca del prurito.

El prurito crónico se caracteriza por la complejidad de la evocación y trasmisión de los impulsos pruriceptivos lo cual hace difícil dilucidar la causa precisa del prurito en cada enfermedad que lo manifiesta, (5) y gran parte de la dificultad de su abordaje radica en que tiene repercusiones sociales, emocionales, psíquicas, y físicas sobre el individuo, quien se ve afectada gravemente su calidad de vida.

Lo anterior ha causado que en los últimos años se haya manifestado un creciente interés por estudiar e indagar más a fondo su fisiopatología, y las moléculas implicadas en irrumpir el ciclo que le desencadena.

El prurito es un síntoma que se relaciona a múltiples patologías sistémicas, y está protagónicamente presente en las enfermedades dermatológicas subyacentes.

Linfoma Cutáneo de Células T: Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary

En el siguiente artículo nos enfocaremos específicamente al grupo de pacientes que presentan diagnóstico de Linfoma cutáneo de células T: definidos como proliferaciones clonales de Linfocitos T neoplásicos. (6).

Nos abocaremos al prurito crónico asociado a los subtipos Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary siendo estos los más prevalentes en su estirpe, representando casi un 50% del total de los linfomas cutáneos y figuran el segundo grupo de linfomas extraganglionares más prevalentes después de los linfomas digestivos gastrointestinales (3).

En los pacientes con linfoma cutáneo todas sus esferas suelen estar afectadas, lo que conlleva al deterioro en el entorno emocional y social, dado por la coexistencia de síntomas físicos, como dolor, prurito severo y privación del sueño, concomitantemente lleva a la afeción de la esfera psicológica, por causa de la disminución de la autoestima, limitación en el desarrollo de las tareas diarias y aumento de las preocupaciones financieras. (7). Es una enfermedad que afecta todas las aristas del paciente, generando

un impacto negativo al individuo, y su familia, por lo cual consideramos fundamental y valioso profundizar en el tema.

Al día de hoy, el linfoma cutáneo no tiene cura, sin embargo, estas enfermedades son tratables y generalmente, las metas del tratamiento deben ir enfocadas en el alivio de los síntomas, inducir la remisión y posponer la progresión de la enfermedad. (8). Pero lo anterior podría resultar desalentador para el paciente, que aunado a la historia natural de la enfermedad cursa con un proceso sintomático de muy larga evolución, que entre sus síntomas principales asocia una condición de prurito crónico.

Por lo tanto, es fundamental valorar de manera multidisciplinaria al paciente, y evaluar la percepción personal, estimar los efectos psicológicos, físicos y funcionales desencadenados por la enfermedad, y trabajar arduamente en proporcionar el alivio que le permita, a la persona aquejada, el sobrellevar la enfermedad y recuperar la calidad de vida, como dijera William Osler:

“El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad”.

En aras de abanicar posibilidades terapéuticas para uno de los síntomas que genera mayor angustia para los pacientes, así como frustración y limitantes terapéuticas para el clínico, nos hemos enfocado en la creciente perspectiva, del uso de Aprepitant para el alivio sintomático de los pacientes con prurito crónico y diagnóstico de Linfoma cutáneo.

Terapéutica para Manejo del Prurito Crónico

En el tratamiento del prurito crónico se aplican de forma individual y combinada terapias con corticoesteroides, antihistamínicos e inclusive tratamientos sistémicos como naltrexona, gabapentina,

métodos con luz ultravioleta y tratamientos inmunomoduladores, que incluyen por ejemplo azatioprina, metotrexato y talidomida, entre otros. Sin embargo, pece ello, algunos pacientes siguen siendo rebeldes a la terapia convencional. (9).

Antagonista del receptor de Neuroquinina-1: Aprepitat

El Aprepitant vía oral, es un antagonista del receptor de neuroquinina-1 (NK-1) aprobado para la prevención de náuseas y emésis inducidos por quimioterapia y en procesos postoperatorios. Se ha demostrado que los inhibidores de NK-1 muestran un potencial antipruriginoso significativo para tratamiento del prurito crónico en diferentes condiciones dermatológicas. (9).

Aprepitant ejerce sus efectos activado principalmente por la sustancia P. La sustancia P pertenece a la familia de las taquicininas y es secretada especialmente por las células neuronales en el sistema nervioso central y periférico. (5).

La sustancia P, media varios procesos fisiológicos, incluyendo dolor, depresión, náuseas, vómitos y prurito (9) es un importante neuromediador del prurito. Activa los mastocitos a través de los receptores de Neuroquinina, lo cual conlleva a la liberación de pruritógenos. (10). Además, se ha evidenciado que los queratinocitos de los pacientes con prurito crónico tienen mayor número de receptores de neuroquinina. (5).

El antagonista del receptor NK1 interrumpe las señales que genera prurito, logrando reducirlo. (11). Con lo anterior podemos entonces ligar el concepto al mecanismo fisiopatológico por el cual el Aprepitant, ejerce efecto antipruriginoso.

El uso de Aprepitant en estos pacientes, se trata de una propuesta factible, y promisorio para brindar a un grupo de pacientes que no solamente atraviesa el complicado proceso de un diagnóstico de malignidad, sino que además tiene repercusiones en los aspectos biopsicosociales, como lo hemos venido desarrollando.

El alivio del prurito tiene un impacto positivo sobre el proceso de salud enfermedad, en el cual se encuentra inmerso el paciente, reduce la carga emocional, le generará sueño conciliador, mejoría en el estado anímico, y relaciones interpersonales.

Dosificación del Aprepitant en prurito crónico:

Se ha visto y comprobado la eficacia con del uso de Aprepitant para tratar el prurito crónico y refractario en pacientes Linfoma cutáneo de células T subtipo Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary, pautado de la siguiente manera: 125mg día 1, 80 mg día 3 y 80 mg día 5, este ciclo puede repetirse cada 2 semanas durante un lapso de entre 6 y 24 semanas. (10). Existen otras pautas terapéuticas que incluyen el uso de Aprepitant a una dosis de 80 mg/día de forma continua, y esquemas de 80 mg/día 3 veces por semana. (12).

En términos generales, los resultados muestran una reducción significativa del prurito sin efectos secundarios relevantes, (13) por lo que consideramos que, dada la presentación del fármaco, nos inclinamos por un el esquema de 125mg día 1, 80 mg día 3 y 80 mg día 5, ya que esta es una indicación terapéutica clara para los prescriptores, y que facilita la toma por parte de los pacientes.

Según Alice He y colaboradores, con el uso de Aprepitant para prurito mostró en los pacientes una mejoría de los síntomas en un lapso tan corto de tiempo como a partir de las tres horas a dos semanas posterior al inicio del tratamiento. (14). Y en estudios prospectivos, se ha evidenciado que el alivio del prurito posterior al inicio del tratamiento, se acerca al 80-91% de los pacientes, lo que apunta a que el uso

de Aprepitant puede ser excepcionalmente eficaz contra la picazón principalmente en pacientes con síntomas refractarios a los tratamientos estándar. (15).

En varias series e informes de casos, se ha aludido al beneficio de la utilización de Aprepitant en pacientes con linfoma cutáneo de células T que asocian a su condición prurito crónico, (16) a su vez se ha destacado el efecto antipruriginoso importante con dicha terapia con implicaciones relevantes y claras sobre la mejoría en la calidad de vida de los pacientes. (Aprepitant: Evidence of its effectiveness in patients with refractory pruritus continues).

Como hasta aquí puede destacarse, el Aprepitant, inhibidor selectivo de la neuroquinina 1, resulta ser una opción terapéutica alentadora, en casos de pacientes en los que se ha considerado agotada la posibilidad de proporcionar alivio sintomático. Por lo tanto, como médicos debemos ahondar más en dicha posibilidad, que, cabe recalcar, es accesible en nuestro medio.

Es emergente el desarrollo y respaldo de más información médica, e investigación en torno al uso de Aprepitant en el prurito crónico en los años por venir, sin embargo, ya se cuenta con aliciente literatura científica que le respalda a través de la comprensión del mecanismo de acción del fármaco, principalmente en pacientes con diagnóstico de Linfoma cutáneo de Células T: Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary.

Conclusión:

Con realización de éste artículo, se logró plasmar que existe una urgente necesidad de ofrecer posibilidades terapéuticas para el prurito crónico refractario a pacientes con diagnóstico de malignidad tipo Linfoma cutáneo de células T: Micosis Fungoide, Síndrome de Sézary.

En la actualidad existe poca investigación acerca de alternativas para el manejo del prurito refractario en este subgrupo de pacientes.

La falta de herramientas farmacológicas para el manejo del prurito crónico resulta en un proceso complejo y frustrante tanto para el médico tratante, como para el paciente quien tiene una afección global de integralidad biológica, psicológica, social y funcional.

El Aprepitant dado su mecanismo de acción, es un tratamiento antipruriginoso alternativo de vanguardia para pacientes que no presentan una respuesta a las terapias convencionales. Por lo cual consideramos de mucha importancia recalcar e incorporar a la práctica clínica el Aprepitant y lograr con ello, expandir el abanico de terapias antipruriginosas que ha sido tan poco investigada hasta ahora.

Como es sabido, el Aprepitant es ampliamente utilizado como antiemético, en pacientes con cáncer, sin embargo, nuestra recomendación es ampliar sus indicaciones, e iniciar su aplicación con un nuevo y prometedor enfoque como antipruriginoso para pacientes con prurito crónico en el contexto de Linfoma cutáneo de células T: Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary.

En la actualidad están surgiendo aún más estudios con respecto al nuevo uso del Aprepitant, que no dudamos proporciona alivio sintomático a muchos pacientes, e instamos a incorporarlo en la práctica clínica actual en nuestros entornos, ofreciendo más posibilidad de alivio a los pacientes, que definitivamente son el motivo por cual ejercemos en ciencias de la salud.

Referencias Bibliográficas

1. Bologna Jean L., Schaffer Julie V., y Lorenzo Cerroni Lorenzo y colaboradores. Dermatología. *ELSEVIER*. Estados Unidos. 2019.
2. Català A., Barnadas M.A., Muñoz C., Puig L. Tratamiento con aprepitant del prurito refractario secundario a linfoma cutáneo de células T. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014. 105 (7): 716-718. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.07.007>.
3. Elke Weisshaar, Jacek C. Szepietowski, Florence Dalgard, Simone Garcovich, Uwe Gieler, Ana Gimenezarnau, Julien Lambert, Tabi Leslie, Thomas Mettang, Laurent Misery, Ekin SAVK, Markus Streit, Erwintschachler, Joanna Wallengren y Sonja Ständer. European Guideline on Chronic Pruritus.

- Acta Dermato-Venereologica*. 2019. 99 (5): 469-494. Disponible en: <http://dx.10.2340/00015555-3164>.
4. Goldsmith, L., Katz S., Bárbara, P., Amy, L. David. W., Klaus. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General. Editorial Panamericana*. España; 2014.
 5. He A., Alhariri J. M., Sweren R.J., Kwatra M. M., y Kwatra S. G. Aprepitant for the Treatment of Chronic Refractory Pruritus. *Hindawi BioMed Research International*. 2017. 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/4790810>.
 6. Joon Won Huh, Young-In Jeong, Kwang-Hyun Choi, Hyang-Joon Park, Mihn-Sook Jue. Treatment for Refractory Pruritus Using Oral Aprepitant. *Ann Dermatol*. 2016. 28(1): 124-125. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2016.28.1.124>.
 7. Karagas Margaret R, y Wasson John H. Aprepitant: Evidence of its effectiveness in patients with refractory pruritus continues. *J AM ACAD DERMATOL*. 2012. 66(1): 14-15. Disponible en: [10.1016/j.jaad.2010.11.03](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.03).
 8. Lagos A, Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. Actualidades en el tratamiento del prurito crónico. *Dermatología Revista Mexicana*. 2016. 60(3): 229-246. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2016/rmd163e.pdf>. [Consultada en Julio 2020].
 9. Metz M. Treatments for chronic pruritus outside of the box. *Exp Dermatol*. 2019. 28: 1476- 1481. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/exd.14007>.
 10. Palacios Zabalza Itziar, López de Torre Querejazu y Santos Ibañez A. Papel del aprepitant en el manejo del prurito en un paciente con linfoma cutáneo de células T. *Scielo*. 2014. 14:38 (2):145- 149. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.2.1126>.
 11. Posada-Cano Ana María, Valencia-Ocampo Oscar Jairo, Margarita María Velásquez-Lopera Margarita María. Valoración de la calidad de vida en pacientes con linfoma cutáneo. *Dermatología Revista Mexicana*. 2019. 63(1):26-39. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2019/rmd191e.pdf>. [Consultada en Junio 2020].
 12. Santini Daniele, Vincenzi Bruno, Guida Francesco M, Imperatori Marco, Schiavon Gaia, Venditti Olga, Frezza Anna M, Berti Pierpaolo y Tonini Giuseppe. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol*. 2012. 13: 1020–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/>
 13. Song Johanna S., Tawa Marianne, Chau Nicole G., Kupper Thomas S., y LeBoeuf Nicole. Aprepitant for refractory cutaneous T-cell lymphoma-associated pruritus: 4 cases and a review of the literature. *BMC Cancer*. 2017. 17(200): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3194-8>.
 14. Ständer Sonja, Spellman Mary C, Kwon Paul y Yosipovitch Gil. The NK1 receptor antagonist serlopitant for treatment of chronic pruritus. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019. 28(8): 659-666. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1638910>
 15. Villa-Arango Ana María, Velásquez-Lopera Margarita María, Cardona Ricardo. *Revista Alergia México*. 2017. Prurito crónico. 66(1):85-98. Disponible en: [10.29262/ram.v66i1.345](https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.345)
 16. Zain Jasmine, Linfoma cutáneo de células T. *Leukemia & Lymphoma Society*. 2019. 1-40. Disponible en: https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/PS96S_Sp_CTCL_2019.pdf [Consultada en Junio 2020].