Farmacia HOSPITALARIA
ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

CARTAS AL DIRECTOR

Papel del aprepitant en el manejo del prurito en un paciente con linfoma cutáneo de células T

Role of aprepitant in the management of pruritus in a patient with cutaneous T-cell lymphoma

Sr. Director:

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios constituyen el segundo grupo más frecuente de Linfoma No Hodgkin extranodal después de los linfomas gastrointestinales. Dentro de los linfomas cutáneos aquellos de células T (LCCT)[1] son los más prevalentes, representando la Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary (SS) casi un 50% del total de los linfomas cutáneos. El pronóstico depende del estadio clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Actualmente no existe un tratamiento curativo para esta patología[2] por lo que en la mayoría de los pacientes la intención del tratamiento es paliativa, siendo el objetivo la reducción del tamaño de las lesiones, la desaparición del prurito y la prevención de complicaciones como la afectación visceral y las infecciones.

El prurito es el síntoma más temprano y frecuente en los LCCT. Aunque se trate de uno de los síntomas más importantes asociados a la enfermedad, su fisiopatología sigue siendo incierta. El prurito puede presentarse en los estadios tempranos, incluso en ausencia de lesiones en la piel, haciendo su diagnóstico más complejo. Pocos estudios[3] han evaluado la eficacia de los tratamientos para el manejo del prurito asociado al LCCT. Los corticoides tópicos adquieren un papel fundamental en el manejo de los estadios tempranos de la enfermedad, junto a emolientes y antihistamínicos tópicos, consiguiendo alivio rápido del síntoma. Los corticoides sistémicos a una dosis de entre 10-30 mg diarios también se asocian con una mejoría del prurito en estos pacientes. Otra opción terapéutica interesante es la fototerapia, combinada por ejemplo con psoraleno, que induce una mejoría clínica importante. Sin embargo, en los estadios avanzados de la enfermedad, el prurito suele ser refractario a los tratamientos mencionados. En el SS, los pacientes describen el prurito como difuso, permanente y severo, siendo su manejo difícil y afectando de manera importante a su calidad de vida. Se ha demostrado que los fármacos que reducen la actividad de la enfermedad, mejoran el prurito de forma significativa, pero en muchas ocasiones la enfermedad progresa y estos fármacos no controlan de manera indefinida el prurito.

Se presenta el caso de un paciente con LCCT refractario a diferentes líneas de tratamiento, con sintomatología de prurito persistente pese a múltiples alternativas terapéuticas y en el que el uso de aprepitant favoreció el control del mismo mejorando de esta manera su calidad de vida.

Descripción del caso

Varón de 78 años diagnosticado en enero del 2012 de SS estadio III-B/IV-A1 (T4N0M0) con afectación cutánea extensa, cuyos antecedentes personales eran fumador de 20 cigarrillos al día, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, fibrilación auricular e hiperplasia prostática benigna.

Fue diagnosticado de liquen plano en el año 2010 por el Servicio de Dermatología, presentando prurito que era controlado con corticoides y antihistamínicos sistémicos, PUVAterapia y acitretina. Cuando se le diagnosticó de SS, se añadió a la terapia clorambucilo oral. Tras 10 meses, en noviembre del 2012 se observó pérdida de respuesta empezando tratamiento de 2ª línea con bexaroteno junto con gabapentina 300 mg al día con el objetivo de mejorar el control del prurito.

La progresión cutánea tras 2 meses de tratamiento, así como el insomnio y depresión, asociados al prurito incontrolable que padecía, condujeron a empezar con una 3ª línea de tratamiento, administrando poliquimioterapia según esquema CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), sin doxorubicina por las comorbilidades que presentaba. Desafortunadamente, tras 2 ciclos de tratamiento, el paciente siguió sin presentar respuesta ni mejoría del prurito. La siguiente opción disponible, la fotoféresis extracorpórea, fue desestimada por el centro de referencia, y ante dicha situación se decidió administrar aprepitant como terapia antiprurito, un uso fuera de las indicaciones autorizadas.

Desde el Servicio de Farmacia y junto al Servicio de Hematología, se revisó la bibliografía al respecto, y se com-

pararon las dosis utilizadas en las diferentes series de casos publicados comenzando con una dosis de 80 mg diario durante 10 días y continuándose con 80 mg cada 48 horas. Dado que se trataba de una indicación fuera de ficha técnica, se solicitó al paciente su consentimiento informado.

Cada envase de Emend® (aprepitant) incluye una dosis de 125 mg y dos de 80 mg. Dado que en este caso la dosis a utilizar era de 80 mg, con el objetivo de aprovechar la cápsula de 125 mg, se decidió preparar una suspensión de aprepitant. Para ello, se extrajo el contenido de las cápsulas de aprepitant[4] (125 mg +80 mg +80 mg) y se les añadió 7 mL del vehículo Ora-Plus® y otros 7 mL de Ora-Sweet®, consiguiendo una suspensión de 20 mg/mL, que se reenvasó en jeringas orales de 4 mL (80 mg). A la suspensión se le dio una estabilidad de 90 días, conservándolo en nevera. Al paciente se le proporcionó tanto información oral como escrita sobre los días en los que debía de tomar el tratamiento, la necesidad de conservar en nevera y los efectos adversos más frecuentes.

Tras 15 días de haber empezado el tratamiento con aprepitant, el paciente refirió mejoría significativa del prurito. Hasta el momento, el prurito se había valorado en todo momento subjetivamente. Se decidió realizar al paciente una evaluación del prurito mediante la escala visual analógica (EVA) (0 = no prurito y 10 = el peor prurito imaginable), valorándolo con un EVA de 5. Dada la efectividad del tratamiento y la ausencia de efectos adversos, se decidió seguir con la pauta de 80 mg cada 48 horas.

Al cabo de una semana, el paciente fue ingresado por lesiones vesiculosas y dolor en hemitórax derecho. Durante el ingreso, se mantuvo un buen control del prurito. También se suspendió la gabapentina por los temblores asociados al tratamiento y se le administró una 4º línea de tratamiento para el LCCT (doxorubicina liposomal pegilada). Cuando el paciente fue dado de alta, no se llevó las jeringas de aprepitant por error, estando 1 semana aproximadamente sin el tratamiento y al volver a la consulta, refirió empeoramiento del picor, por lo que reinició el tratamiento con aprepitant. Tras 3 ciclos de quimioterapia, se decidió suspender doxorubicina dada la progresión a nivel cutáneo. Como última opción se administró gemcitabina semanal, que tuvo que ser retirada dada la mala tolerancia. Finalmente, y con un EVA de 9, se decidió suspender toda la quimioterapia, y mantener la mejor terapia de soporte, continuando el tratamiento con aprepitant hasta el final de la enfermedad.

Discusión

El LCCT es una enfermedad de difícil diagnóstico y manejo puesto que no hay un tratamiento curativo y se dispone de pocos estudios aleatorizados que puedan ayudar a la decisión clínica. Nuestro paciente, progresó a pesar de múltiples líneas de tratamiento, y durante todo ese tiempo refirió un prurito intenso que condicionó su calidad de vida. Tras la rápida progresión a la quimioterapia, el principal objetivo del tratamiento fue el alivio de los síntomas.

En los últimos años se han publicado casos de pacientes en estadios avanzados de LCCT en los que el manejo del prurito se ha llevado a cabo con gabapentina[5] a una dosis inicial de 300 mg y con antidepresivos como mirtazapina y amitriptilina. También se han publicado series de casos en pacientes con LCCT[6,7] y tumores sólidos[8,9] en los que el uso del aprepitant ha dado buenos resultados en el manejo del prurito. El aprepitant es un antagonista de los receptores de neurokinina 1 indicado en la prevención de las náuseas y vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia altamente emetógena. Se ha demostrado que la substancia P, ligando del receptor de la neurokinina 1, es un mediador importante de la inducción y el mantenimiento del prurito. Además se ha demostrado que los queratinocitos de los pacientes con prurito crónico presentan mayor número de receptores de neurokinina 1. Por lo tanto, un inhibidor de este receptor como aprepitant, podría ayudar a aliviar el prurito. Sin embargo, todavía no hay ningún estudio en el que se defina la dosis óptima del fármaco, su manejo, ni su duración. Es por ello que en nuestro caso, se siguió cuidadosamente la evolución del paciente, con el objetivo de conocer la efectividad y efectos adversos del tratamiento.

En el caso de nuestro paciente, la rápida evolución de la enfermedad no dejo opción a que el paciente estuviese sin prurito, sin embargo, el aprepitant ayudó a disminuir la sintomatología durante los últimos meses de la enfermedad, mejorando así el insomnio y la depresión, síntomas que en gran parte estaban relacionados con el prurito. En los últimos momentos de la enfermedad, el aprepitant tampoco pudo mejorar su prurito, probablemente por el avanzado estado de la enfermedad y no porque el beneficio del aprepitant hubiese desaparecido con el tiempo.

Todavía no está claro cual es el papel del aprepitant como terapia antiprurito, pero es una opción a tener en cuenta como tratamiento adyuvante en los pacientes con quimioterapia paliativa.

Bibliografía

1. Moreno D, Herrera A, Camacho F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. Med Cutan Iber Lat Am. 2003;31(2):75-100.
2. Miles H, Whittaker S, Hoppe R. T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood 2008;114:20.
3. Up to date [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health; [consultado el 20 febrero 2013]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/search
4. Hidalgo FJ, García B. Formulación de Medicamentos para pacientes con dificultades de deglución-Guía de prescripción, elaboración y administración de medicamentos por vía oral/enteral en pacientes pediátricos, geriátricos, críticos, paliativos y quirúrgicos. Ed 2010, página 101.
5. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in Cutaneous T-cell Lymphomas: Frequent, Often Severe and Difficult to treat. Acta Derm Venereol. 2010;90:12-17.

6. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdt S, et al. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol 2010;Epub Ahead of Print.
7. Conde I, Torres T, Selores M, Alves R, Lima M. Effectiveness of Aprepitant in patients with refractory pruritos secondary to Sezary Síndrome. J Clin Exp Dermatol Res. 2012;3:2.
8. Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. N Engl J Med. 2010;363(4):397-8.
9. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? N Engl J Med. 2009;361(14):1415-6.

I. Palacios Zabalza, A. López de Torre Querejazu y A. Santos Ibañez

Servicio de Farmacia. Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: itziar.palacioszabalza@osakidetza.net (Itziar Palacios Zabalza).

Recibido el 16 de noviembre de 2013; aceptado el 9 de febrero de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.1126

Trascendencia clínica del contenido en sodio de la antibioticoterapia intravenosa

Clinical significance of the sodium content of intravenous antibiotic therapy

Sr. Director:

Las enfermedades cardiovasculares son cada vez más prevalentes en nuestro medio, teniendo un gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes[1,2]. Su manejo implica medidas farmacológicas y no farmacológicas. En la actualidad, se está discutiendo el papel de una restricción hidrosalina estricta y su beneficio, siendo razonable su recomendación en episodios de descompensación cardiaca y en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y cardiopatía estructural severa, con un nivel de evidencia C (Clase IIa)[2]. La retención de sodio que se produce secundariamente a la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona en estos pacientes, conlleva hipervolemia con empeoramiento de la clínica, fundamentalmente aumento de edemas, disnea y mal control de la tensión arterial. En pacientes ingresados con patología cardiovascular es frecuente que se prescriban dietas con bajo contenido en sal, fluidoterapia hiposódica y restricción de líquidos; sin embargo, los clínicos no suelen tener en cuenta el contenido extra de sodio que pueden aportar algunos medicamentos empleados en la práctica asistencial.

Mirchandani Jagwani y Arias Rico[3] publicaron en esta revista una revisión cuyo objetivo principal fue conocer el contenido de electrolitos en los medicamentos administrados por vía parenteral comercializados y autorizados en España hasta febrero del 2012. En dicho estudio se realizó una revisión de todas las fichas técnicas (FT). Se consideraron medicamentos exentos de electrolitos aquellos cuyas presentaciones parenterales tenían un contenido de electrolitos inferior a 1 miliequivalente (mEq) o milimol (mMol). Como resultado de dicho estudio, 52 principios activos para vía parenteral contenían una cantidad de electrolitos superior a 1 mEq o mMol. El 98,1 % (51) correspondían a principios activos que aportaban sodio, el 5,8 % (3) potasio y el 1,8 % (1) calcio.

A propósito del caso que se describe a continuación, hay que comentar la importancia de ampliar la búsqueda de información para lograr incluir aquellos fármacos formulados como sal cuyo contenido en sodio no esta descrito en FT y que suponen un aporte de sodio extra considerable y a veces nocivo para el paciente, especialmente en aquellos con patología cardiovascular.

Como ejemplo, se describe el caso de un paciente varón de 68 años con antedentes personales de diabetes mellitus tipo II, dislipemia, anemia ferropénica con gastritis crónica, miocardiopatía dilatada isquémica con fracción de eyección 30-35 % y un bloqueo auriculoventricular con implantación de marcapasos en 2012. Ingresó en noviembre de 2013 por síndrome febril de predominio vespertino y disnea. Ante la sospecha de endocarditis infecciosa, se realizó una ecocardiografía transesofágica que confirmó el diagnóstico y se aisló en hemocultivos *Staphylococcus epidermidis*. Según el espectro del antibiograma se le pautó daptomicina 10 mg/kg/día y fosfomicina 4 g/8h, esta última de acuerdo a una sensibilidad reducida con CMI <32 mg/L. Al día siguiente del inicio de la antibioticoterapia el paciente presentó importantes edemas con fóvea, predominantemente en extremidades superiores, compatibles con sobrecarga hídrica. Se decidió suspender la fosfomicina.

Discusión

La recomendación actual promovida globalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone establecer como límite máximo la ingesta de 2 g de sodio en adultos sanos (5 g de sal común), pero la mayoría de la población supera esta cifra[4]. Diferentes estudios[5] muestran que reducir la cantidad de sal a las cantidades aconsejadas podría prevenir 11 millones de casos de hipertensión en EE.UU. En España, según estimaciones de la Agencia Española de Seguridad Alimentaría, el 80 % de la población española ingiere más sal de lo recomendado, con una media de 9,9 g diarios. Sin embargo, para grupos de riesgo se establecen límites más estrictos de 0,5 a 1,5 g de sodio diarios.