

Licenciatura en medicina humana

Brayan Velázquez Hernández

Medicina paliativa

Agenor Abarca Espinosa

Resumen antieméticos

6to

Grupo: "B"

Comitán de Domínguez Chiapas 20/05/2024

Guías de Manejo de Antieméticos en Oncología, Hematología y Radioterapia

Guidelines for the Management of Antiemetics in Oncology,

Haematology and Radiotherapy

Aura Erazo Valle-Solís,¹ Guadalupe Cervantes-Sánchez,² Edwin Efraín Franco-González,³ Guadalupe García,⁴ Guillermo Allan Hernández-Chávez,⁵ Manuel López-Hernández,⁶ Gilberto Morgan-Villela,⁷ Ángel Porras-Ramírez,⁸ Juan Alejandro Silva,⁹ Pedro de Jesús Sobrevilla-Calvo,¹⁰ Eduardo Téllez-Bernal,¹¹ Homero Fuentes de-la-Peña,¹² Alberto Villalobos¹³

T RESUMEN

Hasta hace un par de décadas, los efectos adversos de la quimioterapia en los pacientes oncológicos representaron un problema grave, ya que los efectos adversos típicos de ésta, como náusea, vómito, alopecia, pancitopenia, dolor y fatiga, pueden resultar, en no pocas ocasiones, en falta de apego terapéutico y hasta abandono del tratamiento. En años recientes, el mejor diseño de los fármacos usados y su uso más racional han permitido a los clínicos disminuir el impacto de estos efectos. En México, con el aval de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), un grupo de especialistas se reunió en la Ciudad de México con

T ABSTRACT

For the last two decades, chemotherapy related adverse effects amongst oncology patients have always been a present and severe problem, since the typical chemotherapy symptoms like nausea, vomiting, alopecia, haematological disorders, pain, and fatigue can take the patient to avoid or even withdraw from treatment. Nowadays, better designed drugs and a more rational approach to their use have allowed the clinicians reduce the impact of adverse effects. In Mexico, with endorsement of the Mexican Society of Oncology, a group of specialists in the field gathered with the aim of establishing updated guidelines for the specific management of chemotherapy related emesis. First and foremost experts responded a

1 Subdirectora de Enseñanza e Investigación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

2 Jefa de Servicio de Oncología Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

3 Oncología Médica, Mérida, Yucatán

4 Adscrita al Servicio de Radioterapia, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE

5 Jefe de División de Oncología y Hematología, Guadalajara, Jalisco

6 Jefe del Servicio de Hematología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE

7 Oncología Médica, Guadalajara, Jalisco

8 Oncología Médica, Oaxaca, Oaxaca

9 Jefe de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

10 Oncohematólogo, México, D.F.

11 Oncología Médica, Puebla, Puebla

12 Oncología Médica, Tijuana, BC 13

Hematólogo, Hospital ABC

RESUMEN MEDICINA PALIATIVA 2024

Correspondencia: Dr. Gilberto Morgan Villela. Oncología Privada Integral S.A. de C.V. Juan Palomar y Arias 530 C.P. 44680 Guadalajara, Jalisco. Teléfono: 3642 2939.
Correo electrónico: gmorgan@prodigy.net.mx

el fin de establecer lineamientos o guías para el manejo específico de la emesis producida por la quimioterapia y radioterapia. Los expertos respondieron previamente un cuestionario de tipo Delphi, en el que declaraban estar de acuerdo o no con una lista de aseveraciones que resumen el manejo antiemético actual. A partir de las coincidencias y disidencias así establecidas, se dio paso a la formación de 2 grupos, al trabajo de los mismos, y a la revisión de los reportes de la literatura más recientes, así como de otras guías del 2010, propuestas por las principales instancias relacionadas en Norteamérica y en Europa, tomando en consideración las características demográficas, asistenciales y de los diversos recursos nacionales. De esta manera se presentan guías actualizadas y adaptadas a nuestro país.

Palabras clave: Antiemético, efectos adversos asociados con quimioterapia, lineamientos.

Delphi type questionnaire presenting a list of statements regarding the updated conventional management of emesis. Participants could agree or disagree with the statements. From the coincidences and dissidences found in the questionnaire, the group went on with the formation of two subgroups, which worked with the aid of current international literature reports, and some of the most important updated guidelines from North America and Europe, considering demographic & welfare characteristics of the country.

Keywords: Antiemetic, chemotherapy related adverse effects, guidelines.

T ANTECEDENTES

El propósito de la terapia antiemética moderna es evitar la náusea y el vómito. Todavía en los años ochenta, tanto la náusea como el vómito eran parte de la constelación de efectos adversos que acompañaban a los regímenes quimioterapéuticos, llevando a ~20% de los pacientes a la suspensión esporádica o definitiva del beneficio que representa la quimioterapia. La investigación realizada durante los últimos 25 años logró una mejoría significativa en el control del vómito y la náusea inducidos por quimioterapia o CINV (por las siglas en inglés para *chemotherapy induced nausea and vomiting*), en esta población de pacientes. El desarrollo de antagonistas del receptor de serotonina (5HT₃RAs) al inicio de los años ochenta fue sin duda un logro significativo, al igual que el desarrollo de los antagonistas del receptor de neurocinina-1 (NK₁RA), ya incorporados al arsenal terapéutico contra CINV.^{1,2}

Hacia 1998, la publicación de los lineamientos de la Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer (MASCC), basados en buena medida en lo expuesto en la conferencia del Consenso de Perugia, Italia, fue seguida de la publicación de los lineamientos de la

Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 1999.³ Una década después, en el 2009, estos dos lineamientos fueron actualizados, agregándose además una actualización de los lineamientos de la Red Nacional Comprehensiva del Cáncer (NCCN) de los Estados Unidos del 2007.⁴ Esto responde, lógicamente, a la necesidad de comunicar nuevos criterios y conceptos en la selección y desarrollo del tratamiento antiemético. Y, por ello, el grupo de expertos mexicanos publica a través de este documento las guías mexicanas que, aunque toman elementos de los antedichos lineamientos, son adaptadas de la manera más conveniente para nuestro país.

T CLASIFICACIÓN DE CINV

Existe una clasificación para el vómito y la náusea inducidos por quimioterapia o CINV, en la cual se diferencia en tres posibles categorías: se le considera *aguda* cuando los síntomas se presentan dentro de las 24 horas posteriores a la administración inicial de la quimioterapia; se le considera como *de inicio retardado* cuando se presenta 24 horas después de la administración de la quimioterapia o

en días subsecuentes; y por último se le considera como *anticipatoria* cuando los episodios eméticos se registran o disparan con el solo sabor, olor o ante la ansiedad registrada ante pasados fracasos con el tratamiento antiemético en un ciclo previo de quimioterapia.^{5,6}

T EMETOGENICIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTI-NEOPLÁSICOS

Definir la emetogenicidad de los fármacos oncológicos es importante por dos razones: En primer lugar porque una clasificación puede usarse como marco de referencia para crear los lineamientos racionalmente, así como una manera que facilite a los investigadores clínicos llevar a cabo su trabajo contando con una definición más precisa y universal con la cual trabajar en los estudios clínicos. En el pasado, los agentes quimioterapéuticos se clasificaron en tres o cinco niveles o grupos emetogénicos. Por otro lado, las clasificaciones no diferenciaban a la emesis en aguda, tardía o anticipatoria, y no se han documentado los datos de variables importantes como la dosis y las vías de administración, o bien el género, la edad y el estilo de vida (ingesta de alcohol) de los pacientes.⁶

Recientemente, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) propuso un sistema de cuatro niveles de clasificación para la quimioterapia intravenosa y su emetogenicidad, que les divide en *alto*, *moderado*, *bajo* y *mínimo*. En el congreso anual de la ESMO del 2009, ese esquema de clasificación de la emetogenicidad se mantuvo intacto, y es seguido hoy por la mayoría de las instancias internacionales en sus recomendaciones sobre agentes por sí solos. De cualquier modo, se reconoce que las combinaciones comunes de agentes moderadamente emetogénicos (doxorubicina y ciclofosfamida) se describen como capaces de producir un constante efecto emetogénico de tipo moderado, y esto es importante por tratarse de una combinación muy usada, por lo que se usan como referencia en los estudios clínicos (**Tablas 1 y 2**).⁶

T ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE 5HT₃

Los antagonistas que inhiben a la serotonina han sido los antieméticos más empleados en el manejo de CINV en las dos últimas décadas. Cinco antagonistas del receptor de serotonina o 5HT₃ RAs se encuentran disponibles en nuestro país (ondansetrón, granisetron, tropisetron, dolasetron y, más recientemente, palonosetrón). Al administrarles en dosis equivalentes para esta indicación (emesis aguda), muestran equivalencia tanto

en términos de eficacia como de seguridad, independientemente de las vías en que sean administrados. Siendo palonosetrón inyectable, en combinación con dexametasona, quien demostró una eficacia mayor en emesis tardía, publicado en un estudio de revisión.⁷

T CORTICOIDES

Los corticoides, corticoesteroides o esteroides forman parte importante en el combate de la náusea y el vómito

Tabla 1.
Potencial emetogénico de los agentes antineoplásicos administrados IV⁹.

Nivel de emetogenicidad (incidencia)	Agente
Riesgo emetogénico alto (>90%)	Combinación con doxorubicina o epirubicina + ciclofosfamida ⁹ Doxorubicina > 60 mg/m ² Epirubicina > 90 mg/m ² Carmustina > 250 mg/m ² Ifosfamida ≥ 10 g/m ² Cisplatino 50 mg/m ² Mecloretamina Ciclofosfamida <1 500 mg/m ² Estreptoizotocina Dacarbazina
Riesgo emetogénico moderado (frecuencia emética 30%–90%) ^{9f}	Aldesleucina >12-15 millones de unidades internacionales/m ² , epirubicina ^f > 90 mg/m ² Altretamina Idarrubicina Amifostina >300 mg/m ² Ifosfamida ^f < 10 g/m ² Trióxido de arsénico Interferón alfa ≥ 10 millones de unidades internacionales/m ² Azacitidina Irinotecán ^f Bendamustina Melfalán Busulfán Metotrexato ^f ≥ 250 mg/m ² Carboplatino ^f Oxaliplatino Carmustina ≤ 250 mg/m ² Temozolomida Cisplatino ^f <50 mg/m ² Clofarabina Ciclofosfamida <1 500 mg/m ² Citarabina > 200 mg/m ² Dactinomicina ^f Daunorubicina ^f Doxorubicina ^f ≤ 60 mg/m ²

Continuación Tabla 1.

Nivel de emetogenicidad (incidencia)	Agente
Riesgo emético bajo (frecuencia emética 10%-50%)	Amifostina <300 mg Metotrexato >50 mg/m ² <250 mg/m ² Aldesleucina <12 millones de unidades internacionales/m ² Mitomicina Cabazitaxel Mitoxantrona Citarabina (dosis baja) 100-200 mg/m ² Paclitaxel Docetaxel Paclitaxel/albúmina Doxorrubicina (liposómica) Pemetrexed Etopósido Pentostatina 5-fluororacilo Pralatrexato Floxiuridina Romidepsina Gemcitabina Tiotepa Interferón alfa >5 / <10 millones de UI/m ² Topotecán Ixabepilona
Riesgo emético mínimo (frecuencia emética 10% ^p)	Alentuzumab Interferón alfa ≤ 5 millones de unidades internacionales/m ² Asparaginasa Metotrexato ≤50 mg/m ² Bevacizumab Nelarabina Bleomicina Panitumumab Bortezomib Pegaspargasa Cetuximab Peginterferón Cladribina (2 clorodesoxiadenosina) Rituximab Citarabina <100 mg/m ² Temsilolimus Decitabina Trastuzumab Denileucina difitox Valrubicina Desrazoxano Vinblastina Fludarabina Vincristina Vinorelbina

p = proporción de pacientes eméticos en ausencia de respuesta; q = la infusión continua puede hacer que este fármaco sea menos emetogénico; r = fármacos que pueden ser altamente emetogénicos en ciertos pacientes. Todas las recomendaciones son categoría 2A, a menos que se indique otra. La NCCN considera que el mejor tratamiento se lleva a cabo en estudios clínicos y recomienda participar en éstos.

Adaptado de: Hesketh PG, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15:103-109. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PG, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity- an update. Supp Care Can 2005;13, 80-84

Tabla 2.

Potencial emetogénico de agentes antineoplásicos administrados por vía oral^q.

Nivel	Fármaco
Moderado-alto	Altretamina Busulfán ≥4 mg/día Ciclofosfamida > 100 mg/m ² /día Estramustina Etopósido Lomustina (sólo un día) Procarbazona Temozolomida (>75 mg/m ² /día) Vinorelbina Imatinib Hexametilmelamina
Mínimo a bajo	Bexaroteno Lenalidomida Busulfán (<4 mg/día) Melfalán Capecitabina Mercaptopurina Clorambucilo Metotrexato Ciclofosfamida <100 mg/m ² /día Nilotinib Dasatinib Pazopanib Erlotinib Sorafenib Everolimus Sunitinib Fludarabina Temozolomida ≤ 75 mg/m ² /día Gefitinib Talidomida Hidroxiurea Tioguanina Imatinib Topotecán Lapatinib Tretinoína Vorinostat

Adaptado de: Hesketh PG, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15:103-109. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PG, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity- an update. Supp Care Can 2005;13, 80-84.

(CINV), aunque no se les ha aprobado como antieméticos. Cuando se les usa en combinación con otros agentes como los señalados en este documento, los esteroides cumplen con un papel potenciador del efecto terapéutico, elevando el umbral emético. La dexametasona es el esteroide más comúnmente usado. Los lineamientos de hoy parecen coincidir en la administración de 20 mg (sólo 12 mg

cuando se usa aprepitant) en pacientes con riesgo alto, y sólo una dosis de 8 mg de dexametasona cuando el paciente es de riesgo medio o mínimo. Los esteroides son fármacos subutilizados debido a su perfil de efectos colaterales; sin embargo, cuando se usan por un plazo corto dentro de un esquema de manejo antiemético, no suelen presentarse reacciones adversas importantes.⁷

T BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas pueden ser útiles al adicionarse a regímenes eméticos en ciertas circunstancias. Se les ha usado frecuentemente como ansiolíticos para reducir la incidencia de CINV anticipatoria, así como en pacientes con emesis refractaria y de aparición súbita.⁷

T ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROKININA 1

El primer antagonista del receptor de neurokinina 1 (NK₁RA) fue aprobado en el 2003, con el nombre de aprepitant. Estos fármacos son varios (el aprepitant es el más usado, mientras que casopitant, netupitant y rolapitant se encuentran bajo investigación). El aprepitant ejerce su acción antiemética por medio de la inhibición de la sustancia P en los sistemas nerviosos central y periférico. El aprepitant se administra oralmente y –como el fosaprepitant– por vía intravenosa. Se ha probado su administración combinada con un antagonista del receptor de serotonina cinco (5HT₃ RAs) de reciente desarrollo (palonosetrón) más dexametasona, o únicamente combinado con dexametasona, permitiendo usar sólo la mitad de la dosis de ésta, ya que el aprepitant duplica el ABC (área bajo la curva) de la dexametasona. Los regímenes que incluyen aprepitant han demostrado reducir significativamente la emesis aguda y tardía en pacientes que reciben quimioterapias alta y moderadamente eméticas, en comparación con la combinación de 5HT₃ RAs+ dexametasona. Cuando el aprepitant se combina con dexametasona y palonosetrón ha mostrado alcanzar niveles importantes de control emético.⁷

T NUEVAS TENDENCIAS Y DESARROLLOS RECIENTES

El palonosetrón como un 5HT₃ RAs con afinidad para unirse con el receptor de 5HT₃ cien veces mayor que el resto de los agentes de su tipo, incluyendo a ondansetrón, granisetron y dolasetron. Posee una significativa vida media de 40 horas. Los estudios clínicos han demostrado que, como monoterapia, el palonosetrón ofrece un mejor control de CINV en comparación con otros 5HT₃ RAs, y se ha demostrado una tendencia a un mejor efecto

en CINV que el alcanzado con ondansetrón o granisetron, al combinarse con dexametasona. Por otro lado, al agregarse aprepitant y dexametasona al palonosetrón, se ha encontrado una combinación que parece ser más que promisoriosa, ya que se han alcanzado respuestas completas generales (ausencia de vómito y de necesidad de medicamentos de rescate) en un 51% de los pacientes, con un 76% de éstos con problema agudo, y un 66% de pacientes con CINV de inicio retardado.⁷

En la terapia moderadamente emetogénica, se utiliza la siguiente combinación: antagonistas de serotonina (5HT₃), antagonistas de neurokinina, y esteroide. Con respecto a este último, se debe valorar su uso. Se le puede omitir en pacientes seleccionados y usando aprepitant; en terapia moderadamente emetogénica, la dosis de dexametasona baja de 20 a 12 mg. Asimismo, el uso de lorazepam debe ser opcional (**Tablas 3 a 8**).

Tabla 3.
Principios del control de la emesis para pacientes oncológicos⁸.

- El objetivo es la prevención de la náusea/vómito.
- El riesgo de que los pacientes bajo quimioterapia cursen con náusea/vómito de *alto a moderado* dura al menos 2 y 3 días, respectivamente, y los pacientes deben estar cubiertos a lo largo del periodo de riesgo.
- Las formulaciones de antieméticos orales e IV tienen eficacia equivalente
- Se debe considerar la toxicidad de los antieméticos específicos.
- La selección del antiemético debe basarse en el perfil emetogénico de la terapia usada, en la experiencia previa y en otros factores individuales del paciente.
- Existen otras causas potenciales de emesis entre pacientes de cáncer, como obstrucción parcial o total de la vejiga, disfunción vestibular, metástasis en el cerebro, pérdida de balance de electrolitos, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia, uremia
- Asimismo, el tratamiento concomitante con opiáceos, la gastroparesis inducida por el tumor o su tratamiento son también causas posibles.
- Entre los factores psicofisiológicos que intervienen en casos de náusea/vómito anticipatorios debe de considerarse el manejo de la ansiedad.
- Considerar el uso de bloqueadores de H₂ con inhibidor de la bomba de protones para prevenir la dispepsia.
- Hacer cambios en el estilo de vida, como comer en pequeñas cantidades, elección y cantidad de alimentos consumidos, comer los alimentos a temperatura ambiente; puede ser útil consultar a un nutriólogo.
- El uso de los bloqueadores de la bomba de protones para reducir dispepsia (sumada a náusea), queda a criterio del médico.
- Cambios en el estilo de vida como realizar comidas en pequeñas cantidades (5 a 6 veces al día), comer en un ambiente ventilado y relajado, consumir alimentos fríos o a temperatura ambiente para disminuir sabor y aroma; se deben evitar alimentos y bebidas muy dulces, así como grasosos y condimentados (en términos generales, se recomienda evitar el plato fuerte de las comidas o prepararlo a la plancha o al horno), incluir en la dieta nieve, paletas, helado, jugo de frutas (no cítricos), ensalada de frutas, verduras frescas o cocidas, sopa de pasta o verduras, arroz, gelatina, yogur, pan tostado y galletas (Habaneras® o saladas), evitar bebidas durante la comida; se sugiere consumirlas fuera de hora y en pequeñas cantidades.
- Práctica de disciplinas de relajación como el yoga o el Tai-Chi.

Tabla 4.

Prevención de la emesis en quimioterapia IV de alto riesgo emetogénico⁸.

Alto ^a	<p>Comenzar antes de quimioterapia^{b,c}</p> <p>Antagonistas de serotonina (5HT₃)^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolasetrón 100 mg VO o 1.8 mg/kg o 100 mg IV día 1 ○ • Granisetrón 2 mg VO o 1 mg PO BID, o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV / día 1 ○ • Ondansetrón 16-24 mg PO u 8-24 mg (máx. 32 mg/día) IV / día 1 ○ • Palonosetrón 0.25 mg IV sólo en el día 1 <p>MÁS</p> <p>Esteroide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 12 mg VO o IV en día 1, más 8 mg VO (Decorex 8 mg), días 2-4 (excepto en pacientes cuyo esquema de tratamiento antineoplásico incluye esteroides) ○ • Prednisona VO 25 mg a juicio del médico <p>MÁS</p> <p>Antagonista de neurocinina 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg VO/día 1, más 80 mg VO días 2-3 <p>± lorazepam 1 mg a criterio del médico VO la noche anterior a quimioterapia</p> <p>± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones</p>
-------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Alto ^a	<p>Iniciar antes de quimioterapia^{b,c}</p> <p>Antagonistas de serotonina (5HT₃)^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolasetrón 100 mg VO o 1.8 mg/kg o 100 mg IV día 1 ○ • Granisetrón 1 mg VO BID o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV / día 1 ○ • Ondansetrón 16-24 mg VO u 8-24 mg (máx. 32 mg/día) IV / día 1 ○ • Palonosetrón 0.25 mg IV sólo en el día 1 <p>MÁS</p> <p>Esteroide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 12 mg VO o IV en día 1, más 8 mg VO días 2-4 (excepto en pacientes cuyo esquema de tratamiento antineoplásico incluye esteroides)* <p>MÁS</p> <p>Antagonista de neurocinina 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg PO/día 1, más 80 mg VO días 2-3 <p>± lorazepam 0.5- 2 mg VO o IV o sublingual cada 4-6 horas en días 1-4</p> <p>± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones</p>
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

^aLa información para la prevención de emesis postcisplatino (≥ 50 mg/m²) es categoría 1, mientras las otras son categoría 2A.

^bLos regímenes antieméticos deben elegirse de acuerdo con el fármaco con mayor potencial emético, así como con los factores de riesgo de cada paciente.

^cPrincipios para el manejo de quimioterapia emetogénica de varios días.

^dLos antieméticos no se ubican por orden de preferencia.

En la terapia moderadamente emetogénica, el palonosetrón es la elección primaria. Después, cualquiera de los siguientes son similares: dolasetrón, granisetrón, u ondansetrón.

En general, el aprepitant debe añadirse a un esquema de dexametasona y antagonista de serotonina, para

pacientes de riesgo moderado emetogénico, que reciben otros medicamentos, excluyendo a pacientes sin uso de fármacos que produzcan emesis tardía e individualizar cada caso.

En prevención de emesis en quimioterapia IV de alto riesgo emetogénica: granisetrón IV (1 mg máximo) u

Tabla 5.
Prevención emética: riesgo emético moderado para quimioterapia IV^{a,c}.

Moderado ^a →	Día 1 Iniciar antes de la quimioterapia ^{b,c} Antagonistas de serotonina (5HT ₃):	→	Días 2-3 Monoterapia con antagonistas de serotonina (5HT ₃) ^d	→
	<ul style="list-style-type: none"> • Dolasetrón 100 mg PO o 1.8 mg/kg, o 100 mg IV (categoría 1) • Granisetrón 2 mg PO, o 1 mg PO BID, o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV/día • Ondansetrón 16-24 mg PO u 8-12 mg (máx. 32 mg/día) IV • Palonosetrón 0.25 mg, IV sólo en el día 1 Y Esteroide ^d <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 12 mg PO o IV en día 1, más 1.8 mg PO/día en días 2-4 Con o sin <ul style="list-style-type: none"> ○ Aprepitant 125 mg PO/día 1, o ○ Lorazepam (o equivalente) en caso de gran ansiedad o vómito antiemético ± bloqueador H ₂ o inhibidor de la bomba de protones		<ul style="list-style-type: none"> • Dolasetrón 100 mg PO, o 1.8 mg/kg, o 100 mg IV • Granisetrón 1-2 mg PO, o 1 mg PO BID, o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV/día • Ondansetrón 8 mg PO o 16 mg PO/día u 8 mg (máx. 32 mg/día) IV • Ondansetrón 8 mg PO o IV/día • Monoterapia con esteroides (dexametasona 8 mg PO o IV/día • Aprepitant 80 mg PO + dexametasona 8 mg PO o IV/día^{e,f} ± bloqueador H ₂ o inhibidor de la bomba de protones	

^aLos regímenes antieméticos deben elegirse de acuerdo con el fármaco con mayor potencial emético, así como con los factores de riesgo de cada paciente.

^bPrincipios para el manejo de quimioterapia emetogénica de varios días.

^cLos antieméticos no se ubican por orden de preferencia.

^dEl uso de esteroides está contraindicado con agentes como IL-2.

^ePrevención de náusea y vómito altamente emetogénica, se debe agregar aprepitant (a la dexametasona y a un inhibidor 5-HT₃) en pacientes seleccionados con quimioterapia de moderado riesgo (carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, irinotecán o metotrexato).

^fComo para la prevención de emesis de alto riesgo, el aprepitant debe añadirse a un esquema dexametasona y antagonista 5HT₃ para pacientes seleccionados que reciben otros medicamentos de moderado riesgo emetogénico (carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, irinotecán o metotrexato).

Tabla 6.
Prevención emética para quimioterapia IV de riesgo bajo y mínimo.

Bajo ^a →	Inicie antes de la quimioterapia ^{b,c} Repítase diariamente para quimioterapia fraccionada <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 12 mg PO o IV/día • Metoclopramida 10-40 mg PO o IV, y eventualmente cada 4-6 horas PRN^c ± bloqueador H ₂ o inhibidor de la bomba de protones	→	Tratamiento de vanguardia para CINV
Mínima ^a →	Sin profilaxis de rutina →		

^aLos regímenes antieméticos deben elegirse de acuerdo con el fármaco con mayor potencial emético, así como con factores de riesgo de cada paciente.

^bPrincipios para el manejo de quimioterapia emetogénica de varios días.

^cMonitorizar reacciones distónicas; use difenhidramina 25-50 mg PO o IV ya sea cada 4 o 6 horas

Tabla 7.

Prevención emética para quimioterapia oral^{b,c,d,e}

<p>Profilaxis recomendada^a →</p>	<p>Inicie antes de la quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas de serotonina (5HT₃)^d • Dolasetrón 100 mg PO día • Granisetrón 2 mg PO, o 1 mg PO BID, o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV/día • Ondansetrón 16-24 mg PO/día <p>± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones</p>	<p>→</p>	<p>Tratamiento de vanguardia para CINV</p>
<p>Sin profilaxis de rutina</p> <p>Recomendado por razón → necesaria náusea/vómito →</p>	<p>Inicie antes de la quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida 10-40 mg PO o IV, y eventualmente cada 4-6 horas PRN^d • Proclorperazina 10 mg PO o IV y eventualmente cada 4-6 horas PRN <p>± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones</p>	<p>→</p>	<p>Tratamiento de vanguardia para CINV</p>

^aLos regímenes antieméticos deben elegirse de acuerdo con el fármaco con mayor potencial emético, así como con los factores de riesgo de cada paciente

^bPrincipios para el manejo de quimioterapia emetogénica de varios días.

^cLos antieméticos no se ubican por orden de preferencia.

^dMonitorizar reacciones distónicas; use difenhidramina 25-50 mg PO o IV ya sea cada 4 o 6 horas.

^eLas presentes recomendaciones aplican sólo en la quimioterapia oral.

Tabla 8.

Tratamiento de CINV.

	Respuesta a la terapia de vanguardia	Ciclos subsecuentes	
<p>Uno de los principios generales del tratamiento de vanguardia consiste en añadir un agente de una clase distinta por razón necesaria al régimen empleado^a</p> <p>Antipsicótico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol 1-2 mg PO cada 4-6 horas PRN^a <p>Benzodiazepina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lorazepam 1 mg VO <p>Antagonista del receptor de dopamina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida 10-40 mg PO o IV, y eventualmente cada 4-6 horas^c <p>Fenotiazina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida 10-40 mg PO o IV, y eventualmente cada 4-6 horas PRN^c <p>Fenotiazina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proclorperazina 25 mg/c12 h o 10 mg PO o IV cada 4-6 horas^c • Prometazina 12.5 – 25 mg PO o IV c/4 horas^c <p>Antagonistas de serotonina (5HT₃)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolasetrón 100 mg PO día • Granisetrón 2 mg PO, o 1 mg PO BID, o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV/día, o un parche transdérmico conteniendo 34.3 mg de granisetrón aplicados aproximadamente 24-48 horas antes de la dosis inicial de quimioterapia. La duración máxima del parche es de 7 días • Ondansetrón 16 mg PO, u 8 mg IV/día <p>Esteroides:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 12 mg PO o IV/día 	<p>Control sobre CINV = Náusea/vómito controlados</p> <p>Control sobre CINV= Náusea/vómito incontrolados</p>	<p>→</p> <p>Revalorar y considerar ajuste de dosis y/o cambio de terapia</p>	<p>Continuar con medicación de vanguardia en esquema (no PRN)</p> <p>Considerar cambio de terapia antiemética a un nivel más alto en el tratamiento primario para el siguiente ciclo</p>

^aPrincipios para el manejo de quimioterapia emetogénica de varios días.

^bLos antieméticos no se ubican por orden de preferencia.

^cMonitorizar reacciones distónicas; use difenhidramina 25-50 mg PO o IV ya sea cada 4 o 6 horas

Tabla 9.
Prevención emética ante radioterapia.⁹⁻¹³

Náusea/vómito inducidos por radioterapia	Alto riesgo (> 90%) - Corporal total - Nodal total	→	Inicie el pretratamiento para cada día de RT: • Profilaxis con antagonistas de los receptores 5HT con cada fracción y 24 horas después. • + Dexametasona 4 mg PO/día
	Riesgo moderado (60 a 90%) - Hemicuerpo superior o inferior. - Abdomen alto. - Abdominopélvica. - Radiocirugía. - Técnica de manto - Irradiación craneoespinal - Hipofraccionados paliativos.	→	Inicie el pretratamiento para cada día de RT: • Profilaxis o rescate con antagonistas de los receptores 5HT con cada fracción. • ± Dexametasona 4 mg PO/día
	Riesgo bajo (30 a 60%) - Tórax inferior - Pelvis - Cabeza y cuello		Inicie el pretratamiento para cada día de RT: • Profilaxis o rescate con antagonistas de los receptores 5HT con cada fracción. • ± Dexametasona 4 mg PO/día
	Riesgo mínimo (< 30%) - Extremidades - Mama		• Rescate con antagonistas dopaminérgicos o con antagonistas de los receptores 5HT
	Quimioterapia + radioterapia	→	Vea prevención emética para CINV <i>alta, moderada, baja y oral</i>

ondansetrón 16-24 mg (32 mg máximo) o palonosetrón 0.25 mg IV + dexametasona 12 mg IV más 8 mg VO días 2-4 + aprepitant 125 mg día 1 + 80 mg VO días 2 y 3, con lorazepam 0.5-1 mg VO días 1-4 + bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones, ambos a criterio médico.

T CONCLUSIONES

En las dos últimas décadas se ha logrado un avance sustancial en el manejo y prevención de CINV. Entre los antieméticos disponibles en la actualidad, 5HT₃ RAs, NK1-RA y los corticoesteroides son los agentes más importantes. La mayoría de los pacientes tratados logran una protección completa a partir de estas terapias, pero un número considerable sigue cursando con CINV, por lo que se estima que deben diseñarse aún más fármacos, conceptos y criterios para su uso, con el fin de eliminar del todo la náusea y el vómito provocados por el tratamiento del cáncer con quimioterapia y radioterapia. Por otro lado, la publicación de guías y lineamientos es quizá aún más necesaria, pues alentará el uso adecuado de los recursos existentes, especialmente en el manejo de la náusea. El concepto de profilaxis antiemética de un día debe investigarse más ampliamente. Con mayor investigación se podrá además

evaluar la eficacia de las combinaciones antieméticas, como la de aprepitant, palonosetrón y olanzapina en régimen de administración sostenida para riesgo alto, como la combinación de oxaliplatino, carboplatino e irinotecán.⁷

REFERENCIAS

- Herrstedt J. Nausea and emesis: Still an unsolved problem in cancer patients? *Supp Care Can* 2002;10:85-87.
- Roila F, MD, Del Favero A, MD, Gralla RJ, MD and Tonato M, MD. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998;9(8):811-819.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. (ASCO) American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-2994.
- NCCN Antiemesis Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cane Netw* 2004;2:470.
- Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Supp Care Can* 2005;13:117-121.
- Roila F, Donati D, Tamberi S, et al. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Supp Care Can* 2002;10:88-95.
- Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol* 2011;22:30-38.
- NCCN Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2010. 04/07/2010. All rights reserved.
- Radiotherapy-induced nausea and vomiting: antiemetic guideline. *Supp Care Can* 2005;13:122-128.
- Support Care Cancer 2010 Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV) MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009.
- Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomitins: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl 5):v232-243.
- Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5 hydroxytryptamine 3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. *Int Radiation Oncol Biol Phys* 2010. In press.
- One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Supp Care Can* 2009;17:23-32.

Los antieméticos son medicamentos que se utilizan para tratar y/o prevenir las náuseas y los vómitos. Estos medicamentos actúan sobre diferentes receptores diana. Las clases principales incluyen benzodiazepinas, corticosteroides, antipsicóticos atípicos, cannabinoides y antagonistas de los siguientes receptores: serotonina, dopamina, muscarínicos y neuroquinina. Los anticolinérgicos y los antihistamínicos son eficaces en el tratamiento de las causas vestibulares de las náuseas. Los antagonistas de la serotonina y la neuroquinina son eficaces en el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia. Sin embargo, los antieméticos deben utilizarse con precaución debido a sus efectos adversos. Los antagonistas de la serotonina y algunos antagonistas de la dopamina provocan la prolongación del intervalo QT. Los antagonistas de la dopamina se asocian con síntomas extrapiramidales. Además, muchos agentes provocan sedación y tienen efectos anticolinérgicos, que pueden agravar las enfermedades subyacentes.

El propósito de la terapia antiemética moderna es evitar la náusea y el vómito. Todavía en los años ochenta, tanto la náusea como el vómito eran parte de la constelación de efectos adversos que acompañaban a los regímenes quimioterapéuticos. Existe una clasificación para el vómito y la náusea inducidos por quimioterapia o CINV, en la cual se diferencia en tres posibles categorías: se le considera aguda cuando los síntomas se presentan dentro de las 24 horas posteriores a la administración inicial de la quimioterapia; se le considera como de inicio retardado cuando se presenta y por último se le considera como anticipatoria cuando los episodios eméticos se registran o disparan con el solo sabor, olor o ante la ansiedad registrada ante pasados fracasos con el tratamiento antiemético en un ciclo previo de quimioterapia. En el pasado, los agentes quimioterapéuticos se clasificaron en tres o cinco niveles o grupos emetogénicos. Por otro lado, las clasificaciones no diferenciaban a la emesis en aguda, tardía o anticipatoria, y no se han documentado los datos de variables importantes como la dosis y las vías de administración, o bien el género, la edad y el estilo de vida (ingesta de alcohol) de los pacientes. Los antagonistas que inhiben a la serotonina han sido los antieméticos más empleados en el manejo de CINV en las dos últimas décadas. Cinco antagonistas del receptor de serotonina o 5HT₃ RAs se encuentran disponibles en nuestro país (ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, dolasetrón y, más recientemente, palonosetrón) Cuando se les usa en combinación con otros agentes como los señalados en este documento, los esteroides cumplen con un papel potenciador del efecto terapéutico, elevando el umbral emético. La dexametasona es el esteroide más comúnmente usado en pacientes con riesgo alto, y sólo una dosis de 8 mg de dexametasona cuando el paciente es de riesgo medio o mínimo. Los esteroides son fármacos subutilizados debido a su perfil de efectos colaterales; sin embargo, cuando se usan por un plazo corto dentro de un esquema de manejo antiemético, no suelen presentarse reacciones adversas importantes. Las benzodiazepinas pueden ser útiles al adicionarse a regímenes eméticos en ciertas circunstancias. Se les ha usado frecuentemente como ansiolíticos para reducir la incidencia de CINV anticipatoria, así como en pacientes con emesis refractaria y de aparición súbita. En la terapia moderadamente emetogénica, el palonosetrón es la elección primaria. Después, cualquiera de los siguientes son similares: dolasetrón, granisetrón, u ondansetrón. En general, el aprepitant debe añadirse a un esquema de dexametasona y antagonista de serotonina, para pacientes de riesgo moderado emetogénico, que reciben otros medicamentos, excluyendo a pacientes sin uso de fármacos que produzcan emesis tardía e individualizar cada caso. En prevención de emesis en quimioterapia IV de alto riesgo

ANTICOLINÉRGICOS Escopolamina Bloqueo anticolinérgico:

Los receptores colinérgicos (y los de histamina) parecen muy relacionados con la transmisión de impulsos del órgano del equilibrio y poco o nada con otros mecanismos excitatorios del vómito. La escopolamina se usa en mareo cinético. Su inconveniente son los efectos secundarios anticolinérgicos

ANTIISTAMÍNICOS Dimenhidrinato Meclozina. Otros en el grupo R06A Bloqueo mixto de receptores H1 de histamina y M de acetilcolina.:

Muy usados en mareo cinético. Menos potentes que la escopolamina pero con menos efectos adversos (anticolinérgicos, somnolencia).

FENOTIAZINAS Clorpromazina y otros del grupo N05A Tietilperazina BUTIROFENONAS Haloperidol (grupo N05A) Bloqueo de receptores dopaminérgicos:

Las fenotiazinas son antieméticos de uso general, eficaces en una gran variedad de estímulos de intensidad baja o moderada. No son eficaces en vómitos por eméticos potentes, como la quimioterapia con cisplatino. Parece existir una relación dosis/efecto pero los efectos secundarios limitan la dosis máxima. Estos efectos son reacciones distónicas (sobre todo en niños), sedación e hipotensión. Las butirofenonas son más potentes como antieméticos pero también producen más efectos adversos.

ORTOPRAMIDAS Metoclopramida y otras del grupo A03F Levosulpirida Bloqueo de receptores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos:

Actúan como agonistas de los receptores serotoninérgicos periféricos 5-HT₄ (actividad procinética) y/o antagonistas de los dopaminérgicos D₂ centrales (actividad antiemética). Los efectos antieméticos podrán potenciarse por el antagonismo de los receptores 5-HT₃ de la zona gatillo, aunque esto sólo se da a altas dosis. Las ortopramidas comparten muchas de las propiedades e inconvenientes de las fenotiazinas (incluyendo las reacciones extrapiramidales) pero tienen un mecanismo de acción más complejo y son preferibles en ciertos casos. La metoclopramida en dosis altas (1-3 mg/kg) era el antiemético más potente disponible para vómitos por quimioterapia hasta que apareció ondansetrón. La levosulpirida solo tiene acción antidopaminérgica (D₂)

ANTISEROTONÉRGICOS Granisetron Ondansetrón Palonosetrón Bloqueo de receptores serotoninérgicos 5-HT₃

Forman el grupo de antieméticos más potente disponible para vómitos de quimioterapia, y posiblemente muy eficaces también en vómitos postoperatorios y por radioterapia. Con todo, la eficacia es mayor en vómitos inmediatos a la terapia que en los retardados. Efectos secundarios generalmente poco importantes, siendo relativamente comunes las cefaleas. Todos ellos tienen una eficacia similar, especialmente en quimioterapia moderada o levemente emetogénica, con una mínima incidencia de efectos adversos. La eficacia en el control de los vómitos y náuseas tardíos en la quimioterapia está menos estudiada; es más, no existe una buena base científica para emplear estos fármacos en este tipo de vómitos, puesto que no se ha observado liberación de serotonina en los mismos. De hecho, los pocos estudios clínicos disponibles muestran poco o ningún beneficio por el empleo de estos fármacos frente a placebo.

CANNABINOIDES Tetrahidrocannabinol Nabilona Desconocido, posiblemente relacionado

Son los constituyentes activos de la marihuana, o derivados de los mismos. Se han usado en vómitos de quimioterapia. Por lo general la potencia es inferior a los anteriormente citados, y la incidencia de efectos

secundarios es elevada, especialmente en ancianos. No están comercializados en España. Hay diferencias de respuesta según el agente causal: los vómitos por carmustina responden bien, los del cisplatino o ciclofosfamida

CORTICOSTEROIDES Dexametasona, y otros del grupo H02 Desconocido

Tienen una acción antiemética propia frente a vómitos de quimioterapia de intensidad moderada, pero lo más interesante es que la acción es aditiva con la de metoclopramida y ondansetrón (y otros antagonistas de serotonina). En uso intermitente no se manifiestan los efectos secundarios típicos de los corticoides y no parece tampoco que favorezca la evolución tumoral.

BENZODIAZEPINAS Diazepam Lorazepam y otros de grupo N05B Desconocido

Las benzodiazepinas son poco potentes como antieméticos en uso aislado, pero son útiles como coadyuvantes de otro tratamiento. El lorazepam en especial es bastante utilizado para prevenir el vómito anticipatorio que suele aparecer con la repetición de tratamientos de quimioterapia.

CONCLUSION

Como informe de los antieméticos es importante el uso y el conocimiento de los grupos por los que se conforman y el uso de cada uno de ellos en el paciente con inicio con vómitos o náuseas y al paciente oncológico. Actualmente, existe un interés renovado en esta clase de medicamentos relacionado, en parte, con la introducción de un nuevo agente, amisulprida, que fue aprobado por la FDA para la prevención y el tratamiento en la historia fue muy importante la evolución que se llevo los antagonistas del receptor de la dopamina D₂ fueron un pilar del tratamiento de las náuseas y los vómitos posoperatorios (PONV).¹ Sin embargo, a principios del siglo XXI, su popularidad disminuyó drásticamente, principalmente como resultado de las crecientes preocupaciones de seguridad, una de las que fue la imposición de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (FDA) de una advertencia de recuadro negro sobre el agente más utilizado en su clase, el droperidol