
Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia

Treatment of emesis induced by chemotherapy

R. Vera, M. Martínez, E. Salgado, N. Láinez, J.J. Illarramendi, J.J. Albístur

RESUMEN

Las náuseas y los vómitos son el efecto secundario más frecuente en los pacientes en tratamiento quimioterápico, hasta el punto que pueden llegar a hacer que se suspenda el tratamiento. La fisiología del vómito inducido por quimioterapia no está bien conocida, pero se relaciona con receptores localizados en la *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ), y que van a ser la diana de los tratamientos. El principal factor desencadenante del vómito es el fármaco quimioterápico, que según su potencia emetógena se clasifican en: riesgo alto, intermedio o bajo. Otros factores son dependientes del propio paciente. Según el momento de aparición de los vómitos se habla de emesis aguda, si ocurre en las primeras 24 horas; de emesis retardada, si ocurre tras las primeras 16-24 horas, o de emesis anticipatoria, que se produce antes de la administración de quimioterapia, y se debe a un reflejo condicionado.

Los fármacos más eficaces en el tratamiento de los vómitos relacionados con quimioterapia, son los antagonistas de los receptores de serotonina (ondansetrón, granisetron, dolasetron), solos o en combinación con corticoides. Los antagonistas de los receptores de dopamina (metoclopramida), son menos eficaces a las dosis habituales. Precisan de dosis altas y presentan mayores efectos secundarios. Recientemente se ha comercializado el aprepitant, un antagonista selectivo de los receptores NK1 de las neurocininas. Este medicamento, asociado a una terapia estándar de corticoides y antagonistas de los receptores de serotonina, es capaz de incrementar la respuesta antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emetógena.

Palabras clave. Náuseas. Vómitos. Quimioterapia. Tratamiento.

ABSTRACT

Nausea and vomiting are the most frequent secondary effect in patients receiving chemotherapy treatment, to such a degree that they can result in the treatment being suspended. The physiology of the vomiting induced by chemotherapy is not well known, but it is related to localised receptors of the Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ), which will be the target of the treatments. The principal factor in unleashing the vomiting is the chemotherapy drug, which, depending on its emetogenic strength, is classified as: high, intermediate or low risk. Other factors depend on the patient himself. Depending on the time of the appearance of the vomit, reference is made to acute emesis when it occurs in the first 24 hours; delayed emesis when it occurs in after the first 16-24 hours, or anticipatory emesis, which occurs before the administration of the chemotherapy and is due to a conditioned reflex.

The most efficient medicines in the treatment of vomiting related to chemotherapy are the antagonists of the serotonin receptors (ondansetron, granisetron, dolasetron), alone or in combination with corticoids. The dopamine antagonists (metoclopramide), are less efficient at normal doses. They require high doses and show greater secondary effects. Aprepitant has recently come onto the market, which is a selective antagonist of the NK1 receptors of the neurokinins. This medicine, associated with a standard therapy of corticoids and serotonin receptors antagonists is able to increase the anti-emetic response in patients subjected to highly emetogenic chemotherapy.

Key words. Nausea. Vomiting. Chemotherapy. Treatment.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 117-123.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
Ruth Vera García
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 422162
Fax: 848 422303
E-mail: rveragar@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos provocados por el tratamiento quimioterápico son dos de los efectos secundarios que más preocupan y más disconfort provocan en el paciente con cáncer. Se producen hasta en un 70-80% de los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia. Un mal control de éstos puede llevar a la deshidratación del paciente, problemas nutricionales, alteraciones electrolíticas, deterioro físico y en ocasiones llegar a provocar un síndrome de Mallory-Weiss. Esto ocasiona retrasos en el tratamiento oncológico previsto, incluso en ocasiones hasta un rechazo del tratamiento por parte del paciente. En vista de las implicaciones psicológicas y sociales, así como el perjuicio físico asociado con náuseas y vómitos, su tratamiento adecuado y efectivo continúa siendo un problema de gran importancia¹.

FISIOPATOLOGÍA DEL VÓMITO

A pesar de los numerosos estudios realizados, la fisiología del vómito inducido por quimioterapia no está bien conocida.

El estímulo del vómito comienza en las terminaciones nerviosas del mismo tracto gastrointestinal superior. Por medio de vías vagales accede al troncoencéfalo donde se activa un arco reflejo que desencadena el vómito.

Se han identificado varios receptores para dopamina, serotonina y neurocinina en la zona quimiorreceptora desencadenante del vómito (*Chemoreceptor trigger zone- CTZ*), localizada en área postrema adyacente al suelo del cuarto ventrículo, que puede activarse por diferentes mediadores humorales que entran en el líquido cefalorraquídeo. Luego, las señales de activación se transmiten al centro del vómito.

Otras vías aferentes incluyen rutas de señales cerebrales corticales (vómitos aprendidos) y rutas vestibulares relacionadas con el mareo asociado a la marcha.

La identificación y el bloqueo de los receptores localizados en el CTZ ha constituido la estrategia más importante para el desarrollo de fármacos antieméticos eficaces. Los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5-HT₃) han sido consi-

derados de importancia fundamental en la emesis aguda. Los receptores de neurocinina (NK-1) parecen tener menos importancia en los vómitos agudos, pero tienen un papel muy importante en la emesis retardada. Otros receptores, como los cannabinoides o los opioides, también pueden tener cierto papel en la vías del vómito².

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EMESIS

Agentes quimioterápicos

Ha habido diversos intentos de clasificar los fármacos quimioterápicos por su potencial emetógeno. Recientemente, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) reunió un grupo de expertos para clasificar la potencia emetógena de los fármacos quimioterápicos y proporcionar recomendaciones para tratar las náuseas y los vómitos. Tras una extensa revisión de la literatura, y guiados por la experiencia clínica, se dividió a los diferentes agentes basándose en la incidencia de vómitos inducida por los mismos. Los regímenes que contienen cisplatino se consideran de alto riesgo, ya que aparecen vómitos en más del 90% de los pacientes. Para los esquemas que no contienen cisplatino, los agentes de alto riesgo son los que provocan vómitos entre el 30-90% de los casos. El grupo de riesgo intermedio incluye agentes que provocan vómitos en el 10-30% de los pacientes, mientras que los de bajo riesgo serían los que los provocan en menos del 10% de los pacientes³ (Tabla 1).

Además del tipo de fármaco vamos a tener que tener en cuenta las dosis utilizadas y los esquemas de combinación utilizados.

Dependientes del paciente

Múltiples estudios sobre la emesis en pacientes en tratamiento con quimioterapia han identificado ciertas características dependientes de los pacientes que influyen en el grado de emesis.

Así pues se sabe que la emesis post-quimioterapia se va a ver influenciada por factores propios de cada paciente. Es importante realizar una detallada anamnesis

Tabla 1. Potencial emetógeno de los fármacos quimioterápicos.

| Riesgo alto | Riesgo intermedio | Riesgo bajo |
|----------------|-------------------|---------------|
| Cisplatino | Docetaxel | Vinorelbina |
| Carboplatino | Etopósido | Vincristina |
| Ciclofosfamida | Irinotecán | Fluorouracilo |
| Doxorrubicina | Paclitaxel | Vinblastina |
| Epirrubicina | Topotecán | Metotrexate |
| Ifosfamida | Gemcitabina | Bleomicina |

antes de iniciar el tratamiento para detectar aquellos factores que pueden influir en los vómitos relacionados con el tratamiento. Los factores más importantes son:

Edad. Los pacientes jóvenes son más propensos a padecer episodios de emesis; además tienen más posibilidades de desarrollar reacciones distónicas relacionadas con fármacos antidopaminérgicos.

Sexo. Por causas poco aclaradas las mujeres tienen más riesgo de presentar vómitos relacionados con el tratamiento.

Alteraciones psicológicas. Los pacientes que las padecen tienen mayor riesgo. La ansiedad durante la infusión favorece un aumento en el riesgo de la emesis.

Alcoholismo. Diversos estudios retrospectivos y prospectivos han sugerido que los pacientes con historia de enolismo crónico tienen menor incidencia de vómitos. Sin embargo, no se han establecido con solidez las diferencias bioquímicas y genéticas que expliquen estos factores de riesgo.

Radioterapia concomitante. Aumenta el riesgo de emesis.

Antecedentes de tratamientos quimioterápicos previos. Incrementa el riesgo de vómitos.

Performance status

Nivel de motivación

Emesis durante el embarazo

TIPOS DE EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERÁPICOS

Los agentes quimioterápicos pueden causar diferentes formas de emesis. Esta diferencia es importante ya que el conoci-

miento de su fisiopatología nos va a llevar al uso de diferentes fármacos con diferentes mecanismos de acción.

Emesis aguda

Se considera a aquella que comienza entre 1-2 horas después del comienzo de la quimioterapia, pudiéndose mantener durante varias horas hasta 24 horas; es la emesis más intensa⁴. La severidad de ésta va a depender del fármaco o fármacos utilizados.

En el manejo de la emesis aguda lo más importante va a ser la prevención. Así pues usando fármacos antieméticos antes del tratamiento quimioterápico vamos a poder obtener un mejor control de la emesis aguda. Una vez están instaurados los vómitos en la fase aguda va a ser mucho más difícil su control.

Además la incidencia y severidad de la emesis anticipatoria va a depender en gran parte de la prevención que hallamos conseguido de la emesis aguda.

Es en la prevención de la emesis aguda donde las intervenciones farmacológicas pueden obtener mejores resultados para el control de los vómitos inducidos por la quimioterapia.

Emesis retardada

Se considera a la que aparece a las 24 horas de haber finalizado el tratamiento de quimioterapia, aunque cada vez hay más evidencia de que pueda aparecer en las primeras 16 horas⁵. Es de menor intensidad y aparece en menos pacientes, pero dura más que la emesis aguda, y puede aparecer con independencia de ésta. Puede mantenerse durante días después de la administración del tratamiento, y

tener influencia en la adecuada nutrición e hidratación del paciente, siendo preciso en ocasiones el ingreso para su tratamiento. Su fisiopatología es la menos conocida y es la más difícil de tratar. El fármaco más asociado a la emesis retardada es el cisplatino⁶.

Emesis anticipatoria

Llamamos emesis anticipatoria al episodio de emesis que se produce antes de la administración de quimioterapia. Se debe a un reflejo condicionado. Se suele dar en pacientes en los que previamente se ha producido un episodio de emesis mal controlada con relación a un tratamiento de quimioterapia y se asocia a cuadros de ansiedad. La emesis anticipatoria se desencadena por diferentes estímulos que terminan asociándose a la quimioterapia. Puede producirse en cualquier momento desencadenada por un recuerdo, al llegar a la sala de tratamiento, o por olores percibidos el día del tratamiento. Aunque existen estrategias terapéuticas, la mejor protección contra ellos es la prevención del hecho condicionante en sí mismo.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia es, sin duda, la eliminación completa de éstos. Esto desafortunadamente, resulta a menudo difícil de conseguir. El objetivo final es lograr la mayor mejora posible de la calidad de vida del paciente.

La mejor estrategia para el tratamiento de los vómitos es su prevención. Ésta debe comenzar con el primer ciclo de quimioterapia, ya que, una vez aparece el vómito, resulta más difícil de controlar. Su tratamiento eficaz reduce no sólo la morbilidad para el paciente, sino también las posibles complicaciones médicas que se puedan derivar de los vómitos repetidos. También se puede evitar un abandono prematuro del tratamiento.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Los antieméticos con un alto índice terapéutico incluyen los antagonistas del receptor de la serotonina (5-HT₃), meto-

clopramida (un antagonista del receptor D₂) y corticoides. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron, dolasetron) aparecieron en los noventa y constituyen la piedra angular del tratamiento antiemético. Mientras que la eficacia de las dosis elevadas de metoclopramida se debe al bloqueo tanto de los receptores D₂ como 5-HT₃, los antagonistas del receptor 5-HT₃ bloquean sólo a este receptor a dosis habituales. Esto permite mantener la protección antiemética sin las toxicidades limitantes de dosis de los fármacos antidopaminérgicos⁷.

Diferentes estudios clínicos han demostrado que los antagonistas del receptor 5-HT₃ tienen similar eficacia y que son algo más efectivos que las altas dosis de metoclopramida. Esta eficacia se ve potenciada por la adición de corticoides.

Los fármacos antiserotoninérgicos comparten el mismo perfil de baja toxicidad, destacando entre los efectos secundarios las cefaleas de mediana intensidad, el estreñimiento y elevaciones transitorias de las transaminasas.

La metoclopramida es un antagonista del receptor D₂. Además, cuando se administra a altas dosis, bloquea los receptores 5-HT₃. La toxicidad de los fármacos antidopaminérgicos, es el principal factor limitante en su uso a dosis altas ya que es dosis-dependiente.

Los corticoides tienen un elevado índice terapéutico y son eficaces como tratamiento único en los vómitos agudos. Además, resultan particularmente útiles en combinación con los antagonistas del receptor 5-HT₃ o del receptor de la dopamina.

Los cannabinoides también tienen un índice terapéutico bajo. Sus efectos secundarios, como vértigo, sedación, hipotensión y disforia, especialmente en ancianos, limitan su uso.

En ocasiones, es útil añadir al régimen antiemético fármacos adyuvantes, como benzodiazepinas y antihistamínicos.

TRATAMIENTO DE LA EMESIS AGUDA

Los antagonistas de los receptores de la dopamina tienen un papel limitado en el

tratamiento de los vómitos agudos, fundamentalmente porque son menos eficaces y tienen efectos secundarios clínicamente más relevantes que los antagonistas del receptor 5-HT₃.

De los antagonistas de los receptores dopaminérgicos, el más utilizado es la metoclopramida, sobre todo a altas dosis, de 2 a 3 mg/kg iv antes y dos horas después de la quimioterapia. También puede utilizarse la proclorperazina, pero es menos eficaz que la metoclopramida aun con tomas más frecuentes.

Se han realizado diferentes estudios doble ciego para evaluar la eficacia de los diferentes antagonistas de los receptores de serotonina. Los resultados de los estudios con quimioterapia de alto potencial emetógeno muestran que el porcentaje de pacientes en los que se obtiene una respuesta completa es entre el 40-60%, lo que representa un gran avance sobre regímenes antieméticos previos, tanto en términos de eficacia como de toxicidad. Por otra parte en los estudios en que se comparan diferentes antagonistas de los receptores de serotonina tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de respuestas completas⁸.

El Grupo Italiano de Investigación Antiemética estudió el uso combinado de dosis únicas de dexametasona iv con ondansetrón o granisetron en 483 pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Los pacientes recibieron 20 mg de dexametasona iv durante 15 minutos, empezando 45 minutos antes de la quimioterapia, seguidos de 8 mg de ondansetrón o 3 mg de granisetron iv, empezando 15 minutos antes de la quimioterapia. Se observó respuesta completa en el 79 y 80% de los pacientes, respectivamente⁹. Tampoco se encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento con diferentes antagonistas de los receptores de serotonina en otros estudios^{10,11}.

En los pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia con quimioterápicos de riesgo intermedio, los fármacos antagonistas de los receptores de serotonina consiguen el control completo de los síntomas en el 40-80 % de los pacientes. No

se han demostrado diferencias entre los diferentes fármacos antagonistas de los receptores de serotonina, ni con respecto a la administración oral o parenteral. Pérez y col compararon 32 mg de ondansetrón iv frente a 2 mg de granisetron vo antes de la quimioterapia, obteniéndose respuestas del 73 frente al 71%¹².

TRATAMIENTO DE LA EMESIS RETARDADA

Su tratamiento continúa siendo un reto terapéutico. Son difíciles de controlar y las estrategias terapéuticas para prevenirlos en pacientes de alto riesgo se basan fundamentalmente en resultados empíricos. Los corticoides parecen ser los fármacos más eficaces en este contexto, especialmente cuando se dan en combinación con metoclopramida o antagonistas de los receptores de serotonina. El uso combinado puede proporcionar tasas de control completo desde el 50 hasta más del 70% de los pacientes. El corticoide más utilizado es la dexametasona. Habitualmente se utiliza la vía oral en dosis de 8 mg dos veces al día durante 3-4 días en los regímenes basados en cisplatino, o durante 2-3 días en regímenes de fármacos de riesgo intermedio.

Las dosis de antagonistas del receptor 5-HT₃ son similares a las del cuadro agudo, preferiblemente por vía oral y en dos tomas al día durante 2-3 días coincidiendo con los corticoides. En el caso de usarse la metoclopramida las dosis recomendadas son entre 20-40 mg dos a cuatro veces al día durante 2-3 días.

En los regímenes de quimioterapia de riesgo emetógeno intermedio o bajo no se recomienda la profilaxis sistemática dada la incidencia tan baja de los vómitos retardados.

NUEVOS FÁRMACOS

Como se ha dicho anteriormente, ninguno de los fármacos antieméticos disponibles en la actualidad es completamente eficaz en la prevención de náuseas y vómitos. Por eso, están en desarrollo otros antieméticos dirigidos a receptores presuntamente implicados en las vías de náuseas y vómitos. Dado que se sabe que la

sustancia P está en las regiones del troncoencéfalo asociadas con los vómitos, Navari y col investigaron la posibilidad de que un antagonista del receptor neurocinina-1 (NK-1) pudiera prevenir las náuseas y los vómitos agudos y retardados en los pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia. El estudio se realizó con pacientes en tratamiento con cisplatino. Todos recibieron granisetron y dexametasona previo al tratamiento con cisplatino y posteriormente se randomizaron en tres brazos, dos de los cuales contenían el antagonista de la neurocinina a diferente dosis y pauta, y el tercero contenía placebo. El 93% de los pacientes de los dos primeros grupos no tuvieron vómitos en la fase aguda, en comparación con el 67% del tercer grupo. También en la fase de vómitos retardados se encontró beneficio en los pacientes tratados con el antagonista del receptor NK-1. Así pues, este estudio demostró que el antagonista del receptor NK-1 proporcionó beneficio adicional más allá del tratamiento antiemético estándar en la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados¹³.

Aprepitant (Emend®) es el primer fármaco antagonista del receptor neurocinina-1 comercializado. El aprepitant, asociado a una terapia estándar de dexametasona y un antagonista 5-HT₃, es capaz de incrementar la respuesta antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emetógena. La pauta de tratamiento recomendada es durante tres días y formando parte de un régimen que contiene dexametasona y un antagonista 5-HT₃. Así el régimen utilizado en diferentes estudios clínicos es el siguiente: aprepitant 125 mg día 1 y 80 mg los días 2 y 3; dexametasona 12 mg día 1 y 8 mg los días 2, 3 y 4; ondansetrón 32 mg sólo el día 1. En general es un fármaco bien tolerado, las reacciones adversas más frecuentes que se han comunicado en los estudios realizados son: hipo (4,6%), astenia (2,9%), aumento de ALT (2,8%), estreñimiento (2,2%), cefaleas (2,2%) y anorexia (2,0%)¹⁴.

La suma de aprepitant al tratamiento estándar con dexametasona y un anti 5-HT₃ tanto en la prevención de la emesis aguda como en la retardada, proporciona

un avance en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. SCHNELL FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003; 8: 187-198.
2. GRALLA RJ, OSOBA D, KRIS MG, KIRKBRIDE P, HESKETH PJ, CHINNERY LW et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971-2994.
3. GRUBERG SM, HESKETH PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1790-1796.
4. STIELER JM, REICHARDT P, RIESS H, OETTLER H. Treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and future. *Am J Cancer* 2003; 2: 15-26.
5. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 729-764.
6. KRIS MG, GRALLA RJ, CLARK RA, TYSON LB, O'CONNELL JP, WERTHEIN MS et al. Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1379-1384.
7. HESKETH PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000; 18: 163-173.
8. RUFF P, PASKA W, GOEDHALS L, POUILLART P, RIVIERE A, VOROBIOF D et al. Ondasetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. *Oncology* 1994; 51: 113-118.
9. Italian Group of Antiemetic Research: dexamethasone. Ondasetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol* 1995; 6: 805-810.
10. AUDHUY B, CAPPELLAERE P, MARTIN M, CERVANTES A, FABBRO M, RIVIERE A et al. A double-blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesylate and granisetron in

- patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 807-813.
11. HESKETH P, NAVARI R, GROTE T, GRALLA R, HAINSWORTH J, KRIS M et al. Double-blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2242-2249.
 12. PÉREZ EA, HESKETH P, SANDBACH J, REEVES J, CHAWLA S, MARKMAN M et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 754-760.
 13. NAVARI RM, REINHARDT RR, GRALLA RJ, HESKETH P, KHOJASTEH A, KINDLER H et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340: 190-195.
 14. DANDO TM, PERRY CM. Aprepitant: A review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004; 64: 777-794.

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

▷ 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

▷ 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

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.

▷ 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 (5HT₃RA) 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.

▷ 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}

▷ 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

▷ 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

▷ 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 ^a 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 Estreptozotocina Dacarbazina |
| Riesgo emetogénico moderado (frecuencia emética 30%–90%) ^{pr} | Aldesleucina >12-15 millones de unidades internacionales/m ² , epirubicina ^a > 90 mg/m ² Altretamina Idarrubicina Amifostina >300 mg/m ² Ifosfamida ^a < 10 g/m ² Trióxido de arsénico Interferón alfa ≥ 10 millones de unidades internacionales/m ² Azacitidina Irinotecán ^a Bendamustina Melfalán Busulfán Metotrexato ^a ≥ 250 mg/m ² Carboplatino ^a Oxaliplatino Carmustina ≤ 250 mg/m ² Temozolomida Cisplatino ^a <50 mg/m ² Clofarabina Ciclofosfamida <1 500 mg/m ² Citarabina > 200 mg/m ² Dactinomicina ^a Daunorubicina ^a Doxorubicina ^a ≤ 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 |
| | Aldeleucina <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 |
| | Floxuridina |
| | Romidepsina |
| | Gemcitabina |
| | Tiotepa |
| Interferón alfa >5 / <10 millones de UI/m ² | |
| Topotecán | |
| Ixabepilona | |
| Riesgo emético mínimo (frecuencia emética 10% ^a) | 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 |
| | Temsirolimus |
| | Decitabina |
| | Trastuzumab |
| | Denileucina diftitox |
| | 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 oral⁹.

| Nivel | Fármaco |
|-------------------|---|
| Moderado-alto | Altretamina |
| | Busulfán ≥4 mg/día |
| | Ciclofosfamida > 100 mg/m ² /día |
| | Estramustina |
| | Etopósido |
| | Lomustina (sólo un día) |
| | Procarbazina |
| | 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

▷ BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas 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

▷ 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

▷ 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 (Habeneras® 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.Prevencción de la emesis en quimioterapia IV de alto riesgo emetogénico³.

| | |
|-------------------|--|
| 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 0 • Granisetrón 2 mg VO o 1 mg PO BID, o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV / día 1 0 • Ondansetrón 16-24 mg PO u 8-24 mg (máx. 32 mg/día) IV / día 1 0 • 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) 0 • Prednisona VO 25 mg a juicio del médico <p>MÁS</p> <p>Antagonista de neurocinina 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprepipant 125 mg VO/día 1, más 80 mg VO días 2-3 ± lorazepam 1 mg a criterio del médico VO la noche anterior a quimioterapia ± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones |
|-------------------|--|

| | |
|-------------------|---|
| 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 0 • Granisetrón 1 mg VO BID o 0.01 mg/kg (máx. 1 mg) IV / día 1 0 • Ondansetrón 16-24 mg VO u 8-24 mg (máx. 32 mg/día) IV / día 1 0 • 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"> • Aprepipant 125 mg PO/día 1, más 80 mg VO días 2-3 ± lorazepam 0.5- 2 mg VO o IV o sublingual cada 4-6 horas en días 1-4 ± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones |
|-------------------|---|

^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^{b,c}.

| | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|---|
| Moderado^a → | <p>Día 1 Iniciar antes de la quimioterapia^{b,c} Antagonistas de serotonina (5HT₃):</p> <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 <p>Y Esteroides^d</p> <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 <p>Con o sin</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aprepitant 125 mg PO/día 1, o ○ Lorazepam (o equivalente) en caso de gran ansiedad o vómito anti-patorio <p>± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones</p> | → | <p>Días 2-3 Monoterapia con antagonistas de serotonina (5HT₃):^d</p> <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} <p>± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones</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.

^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 → | <p>Inicie antes de la quimioterapia^{b,c} Repítase diariamente para quimioterapia fraccionada</p> <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 <p>± bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones</p> | → | 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^b</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 style="text-align: center; font-size: 2em;">X</p> <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%) | → | Inicie el pretratamiento para cada día de RT: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis con antagonistas de los receptores 5HT con cada fracción y 24 horas después. • + Dexametasona 4 mg PO/día |
| | Riesgo moderado (60 a 90%) | → | Inicie el pretratamiento para cada día de RT: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis o rescate con antagonistas de los receptores 5HT con cada fracción. • ± Dexametasona 4 mg PO/día |
| | Riesgo bajo (30 a 60%) | | Inicie el pretratamiento para cada día de RT: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis o rescate con antagonistas de los receptores 5HT con cada fracción. • ± Dexametasona 4 mg PO/día |
| | Riesgo mínimo (< 30%) | | <ul style="list-style-type: none"> • 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.

▷ 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

1. Herrstedt J. Nausea and emesis: Still an unsolved problem in cancer patients? *Supp Care Can* 2002;10:85–87.
2. 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.
3. 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.
4. NCCN Antiemesis Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2004;2:470.
5. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Supp Care Can* 2005;13:117–121.
6. Roila F, Donati D, Tamberi S, et al. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Supp Care Can* 2002;10:88–95.
7. Feyrer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol* 2011;22:30–38.
8. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2010. 04/07/2010. All rights reserved.
9. Radiotherapy-induced nausea and vomiting: antiemetic guideline. *Supp Care Can* 2005;13:122–128.
10. Support Care Cancer 2010 Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV) MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009.
11. 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.
12. 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.
13. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Supp Care Can* 2009;17:23–32.



Rojas Velázquez Joan Natael

Abarca Espinoza Agenor

Resumen

Medicina Paliativa

6°B

Comitán de Domínguez Chiapas a 20 de mayo de 2024

Antieméticos de acción central

Los antieméticos son fármacos indicados en pacientes con vómitos los cuales provocan alteraciones en el equilibrio hídrico y de electrolitos, además de alterar la calidad de vida del paciente. La administración parenteral es la vía preferible para administrar este tratamiento: normalmente se administran en pacientes que no toleran la vía oral por lo que acaban siendo vomitados antes de absorberse.

Las náuseas y los vómitos son el efecto secundario más frecuente en los pacientes en tratamiento quimioterápico, hasta el punto que pueden llegar a hacer que se suspenda el tratamiento. La fisiología del vómito inducido por quimioterapia no está bien conocida, pero se relaciona con receptores localizados en la Chemoreceptor *Trigger Zone*, y que van a ser la diana de los tratamientos. El principal factor desencadenante del vómito es el fármaco quimioterápico, que según su potencia emetógena se clasifican en: riesgo alto, intermedio o bajo.

La administración parenteral es la vía preferible para administrar este tratamiento: normalmente se administran en pacientes que no toleran la vía oral por lo que acaban siendo vomitados antes de absorberse. Los antieméticos de acción central actúan a nivel del sistema nervioso central, los locales actúan a nivel local como protectores del epitelio gástrico, inhiben el impulso vagal y aumentan la motilidad gastrointestinal.

Los antagonistas que inhiben a la serotonina han sido los antieméticos más empleados, cinco antagonistas del receptor de serotonina o 5HT₃ RAs se encuentran disponibles en nuestro país el ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, dolasetrón y, más recientemente, palonosetrón. Al administrarles en dosis equivalentes para esta indicación, muestran equivalencia tanto en términos de eficacia como de seguridad, independientemente de las vías en que sean administrados.

Los corticoides, corticoesteroides o esteroides forman parte importante en el combate de la náusea y el vómito, aunque no se les ha aprobado como antieméticos. La dexametasona es el esteroide más comúnmente usado. Los lineamientos de hoy parecen coincidir en la administración de 20 mg 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.

Como habíamos mencionado los antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como el ondansetrón, granisetrón y dolasetrón aparecieron en los noventa y constituyen la piedra angular del tratamiento antiemético. Mientras que la eficacia de las dosis elevadas de metoclopramida se debe al bloqueo tanto de los receptores D₂ como 5-HT₃, los antagonistas del receptor 5-HT₃ bloquean sólo a este receptor a dosis habituales. Esto permite mantener la protección antiemética sin las toxicidades limitantes de dosis de los fármacos antidopaminérgicos.

El objetivo del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia es, sin duda, la eliminación completa de éstos. Esto desafortunadamente, resulta a menudo difícil de conseguir. El objetivo final es lograr la mayor mejora posible de la calidad de vida del paciente.

Conclusión

Tenemos el deber de conocer el mecanismo de acción y cómo actúan este tipo de fármacos para poder aliviar los síntomas del paciente y brindarle una atención responsable y principalmente humana. Ya que el tratamiento de cada paciente debe ser individualizado y más a fin según los síntomas que presenta el paciente. La mayoría de los pacientes responde a esta terapia, pero no siempre es así, por eso la importancia de saber cómo utilizar esta familia de medicamentos para aliviar los vómitos y náuseas causadas por la quimioterapia o patología causante de esta.

Bibliografía

A. E. Valle-Solís, G. Cervantes Sánchez, E. E. Franco González, G. García, G. A. Hernández Chávez, M. López Hernández, G. MorganVilela, Á. Porras Ramírez, J. A. Silva, P. J. Sobrevilla Calvo, E. Téllez Bernal, H. Fuentes de la Peña, A. Villalobos. (2011). Guías de Manejo de Antieméticos en Oncología, Hematología y Radioterapia. Elsevier

R. Vera, M. Martínez, E. Salgado, N. Láinez, J.J. Illarramendi, J.J. Albístur. (2004). Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. Scielo