



## Resumen

Galia Madeline Morales Irecta

Resumen de Antieméticos de Acción Central

Tercer parcial

Medicina Paliativa

Dr. Agenor Abarca Espinosa

Medicina Humana

6to. Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas, a 20 de mayo del 2024

## TRATAMIENTO DE SOPORTE: ANTIEMÉTICOS

### 1. INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) son uno de los efectos secundarios que más preocupan al paciente con cáncer<sup>1,2</sup>. Un mal control de éstos puede llevar a la deshidratación del paciente, problemas nutricionales, alteraciones electrolíticas y deterioro físico afectando así a la calidad de vida de los pacientes<sup>3-5</sup>. Todo ello hace que puedan existir retrasos del ciclo o reducciones de dosis en el tratamiento oncológico previsto<sup>6</sup> que incluso podrían afectar a la efectividad del tratamiento.

La incidencia de NVIQ depende de diversos factores, incluyendo sexo femenino, pacientes jóvenes (<50 años) y ansiedad<sup>7-8</sup>, pero la clave determinante es la emetogenicidad del esquema quimioterápico aplicado<sup>9</sup>. Por este motivo, la quimioterapia se ha clasificado según su poder emetógeno como de alto, moderado, bajo o mínimo riesgo, de tal manera que, sin una profilaxis antiemética efectiva, la quimioterapia altamente emetógena induciría el vómito en >90% de los pacientes y la quimioterapia moderadamente emetógena induciría el vómito entre 30% -90% de los pacientes<sup>9</sup>. Debido a ello, las guías clínicas han emitido sus recomendaciones de profilaxis de la emesis según el poder emetógeno de la quimioterapia a administrar. La investigación de nuevos fármacos en los últimos años ha derivado en una mejoría de la tasa de control de la emesis postquimioterapia de hasta un 70-80%. Sin embargo, las tasas de refractariedad al tratamiento permanecen en torno a un 20-30%<sup>10</sup>. La alta frecuencia de este efecto adverso y sus posibles consecuencias

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA  
PARA FARMACÉUTICOS  
ESPECIALISTAS EN  
FARMACIA HOSPITALARIA

determinan que su profilaxis y tratamiento sean una parte integral del manejo de los pacientes que reciben quimioterapia.

## 2. FISIOPATOLOGÍA DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

El vómito es un mecanismo de defensa extraordinariamente complejo que aparece en situaciones muy diversas. El reflejo del vómito puede ser disparado por múltiples estímulos que actúan como aferencias hacia el Sistema Nervioso Central (SNC). Estas aferencias proceden de órganos periféricos; pero también pueden ser de origen central como la cinetosis, que es un trastorno originado en el sistema vestibular, o incluso cortical como los vómitos anticipatorios. Por tanto, el vómito debe considerarse como un reflejo que integra aferencias viscerales y/o centrales con las señales eferentes que ponen en marcha el vómito a nivel periférico.

Se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos neurofisiológicos que controlan las náuseas y los vómitos. Ambos están controlados o mediados por el SNC, pero por mecanismos diferentes. Mientras que el sistema nervioso autónomo controla las náuseas, el vómito es producido por la estimulación de un reflejo complejo que incluye una convergencia de estímulos aferentes de las siguientes zonas<sup>11,12</sup>:

**Zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ):** que se localiza en el área postrema, en el suelo del cuarto ventrículo, donde recibe estímulos emetógenos tanto exógenos como endógenos gracias a sus capilares que permiten el paso de sustancias a través de la barrera hematoencefálica. Aquí se localizan numerosos receptores muscarínicos (M1), dopaminérgicos (D2), serotoninérgicos (5-HT3), histamínicos (H1) y de neuroquinina 1 (NK1) y los receptores para hormonas.

**Centro del vómito:** es un área localizada en el tronco del encéfalo. Es una unidad funcional en la que están implicados, al menos, tres núcleos del tronco cerebral: el área postrema, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago. El centro del vómito recibe aferencias viscerales que se originan en órganos periféricos especialmente el tracto gastrointestinal. Los integra y se convierte en la

vía final a través de la cual distintos estímulos aferentes activan el vómito. El centro del vómito recibe además estímulos aferentes procedentes de estructuras corticales que podrían estar implicados en la emesis anticipatoria.

Los neurotransmisores más relevantes en el reflejo del vómito son la serotonina, la sustancia P y la dopamina<sup>13</sup>. La mayoría de los antineoplásicos producen las náuseas y vómitos a través del mecanismo de la serotonina cuyos receptores (5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>) están localizados tanto en la periferia (aparato gastrointestinal) como en el SNC. Los receptores 5-HT<sub>3</sub> son abundantes en las áreas implicadas en la emesis aguda, mientras que el papel de los receptores 5-HT<sub>4</sub> no está claro. El segundo neurotransmisor con trascendencia en la fisiopatología del vómito inducido por quimioterapia es la sustancia P, la cual ejerce su acción a través de tres receptores de la familia de la proteína G, denominados NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> y NK<sub>3</sub>, aunque el que tiene mayor implicación en la génesis del vómito es el NK<sub>1</sub>. Este receptor está presente en las tres estructuras que componen el centro del vómito: el área postrema, el núcleo del tracto solitario y el núcleo dorsal del vago. Los receptores NK<sub>1</sub> parecen tener un papel más amplio que los receptores 5-HT<sub>3</sub> en la génesis del vómito, puesto que los antagonistas de los receptores NK<sub>1</sub> son capaces de controlar tanto la emesis aguda como la retardada.

### 3. CLASIFICACIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos se han clasificado como agudos, diferidos, anticipatorios, intercurrentes, resistentes al tratamiento y crónicos, tal como se indica a continuación<sup>14,15</sup>.

- a) **Emesis aguda:** se considera aguda cuando las náuseas y los vómitos se presentan durante las primeras 24 horas de administración de la quimioterapia<sup>16</sup>. En ausencia de tratamiento profiláctico efectivo suele iniciarse 1-2 horas después de la administración de la quimioterapia y alcanza un pico máximo a las 4-6 horas. Es el tipo de emesis más estudiado.
- b) **Emesis retardada (diferida):** se considera retardada o diferida cuando las náuseas y los vómitos se presentan durante las primeras 24 horas de administración de la quimioterapia. En ausencia de profilaxis antiemética, la emesis retardada alcanza su pico máximo a las 48-72 horas después del tratamiento y va disminuyendo progresivamente en los 2-3 días siguientes. La frecuencia y el número de vómitos en este periodo suele ser menor que en el periodo agudo, pero su control es más difícil con los fármacos disponibles. Este tipo de emesis se vincula con la administración de cisplatino, ciclofosfamida y otros fármacos (por ejemplo, doxorubicina e ifosfamida) en dosis altas o durante dos o más días consecutivos.
- c) **Emesis anticipatoria:** la emesis anticipatoria se presenta antes de comenzar un nuevo ciclo de quimioterapia como respuesta a estímulos condicionados; por ejemplo, olores, objetos y sonidos de la sala de tratamiento. Se trata de una respuesta condicionada clásica que, por lo general, ocurre después de que el paciente padece de náuseas y vómitos agudos o diferidos durante 3 o 4 tratamientos de quimioterapia. La emesis anticipatoria se manifiesta en cerca de 29 % de los pacientes que reciben quimioterapia (alrededor de 1 de cada 3

pacientes), mientras que los vómitos anticipatorios se presentan en 11 % de los pacientes (alrededor de 1 de cada 10 pacientes)<sup>17</sup>.

- d) **Emesis intercurrente:** Se presenta dentro de los 5 días siguientes a la administración de antieméticos profilácticos y necesita tratamiento de rescate precoz para ser abortada.
- e) **Emesis resistentes al tratamiento:** son las náuseas y los vómitos que no mejoran con el tratamiento, es decir, se presentan náuseas y/o vómitos a pesar de profilaxis y tratamiento de rescate adecuados.

## 4. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTINEOPLÁSICOS SEGÚN EL RIESGO EMETÓGENO

La incidencia y severidad de las náuseas y vómitos depende principalmente del tipo de agente antitumoral empleado y de la dosis y vía de administración del mismo. La American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>18</sup> formuló un sistema de calificación de los antineoplásicos en función del riesgo emetógeno distinguiendo entre alto, moderado, bajo o mínimo riesgo emetógeno (Tabla 1 y Tabla 2).

Riesgo emetógeno	Antineoplásico	Riesgo emetógeno	Antineoplásico
Alto Riesgo (>90%)	Antraciclina+Ciclofosfamida Carmustina Cisplatino Ciclofosfamida $\geq 1500$ mg/m <sup>2</sup> Dacarbazina Mecloretamina Estreptozocina	Riesgo Moderado (30%-90%)	Alemtuzumab Azacitidina Bendamustina Busulfan Carboplatino Clofarabina Ciclofosfamida < 1500 mg/m <sup>2</sup> Citarabina > 1000 mg/m <sup>2</sup> Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Ifosfamida Irinotecan Irinotecan liposomal Oxaliplatino Romidepsina Temozolomida Tiotepa Trabectedina
	Riesgo Bajo (10%-30%)		Riesgo Mínimo (<10%)
	Aflibercept Atezolizumab Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab Citarabina $\leq 1000$ mg/m <sup>2</sup> Docetaxel Elotuzumab Eribulina Etoposido Fluorouracilo Gemcitabina Ipilimumab Ixabepilona Methotrexate Mitomicina Mitoxantrona Nab-paclitaxel Necitumumab Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Doxorubicina liposomal pegilada Pertuzumab Temsilolimus Topotecan Trastuzumab-emtansine Vinflunina		

Tabla 1: Riesgo emetógeno de antineoplásicos intravenosos en adultos

La guía desarrollada por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>9</sup> clasifica el carboplatino como antineoplásico altamente emetógeno cuando se administran altas dosis ( $AUC \geq 4$ ) y como moderadamente emetógeno si  $AUC < 4$ .

Riesgo emetógeno	Antineoplásico	Riesgo emetógeno	Antineoplásico
Alto Riesgo (>90%)	Hexametilmelamina Procarbazona	Riesgo Moderado (30%-90%)	Bosutinib Cabozantinib Ceritinib Crizotinib Ciclofosfamida Imatinib Lenvatinib TAS-102 (trifluridina-tipiracil) Temozolomida Vinorelbina
Riesgo Bajo (10%-30%)	Afatinib Alectinib Axatinib Capecitabina Cobimetinib Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposido Fludarabina Ibrutinib Idelalisib Ixazomib Lapatinib Lenalidomida Olaparib Osimertinib Nilotinib Palbociclib Pazopanib Ponatinib Panobinostat Regorafenib Sonidegib Sunitinib Tegafur-uracil Talidomida Trametinib Vandetanib Venetoclax Vorinostat		Riesgo Mínimo (<10%)

Tabla 2: Riesgo emetógeno de antineoplásicos orales en adultos

## 4.1. CÁLCULO DEL POTENCIAL EMETÓGENO DE UNA COMBINACIÓN DE ANTINEOPLÁSTICOS

Es usual encontrarnos con situaciones en las que los esquemas quimioterápicos están formados por combinaciones de antineoplásicos. En estos casos es posible realizar un sencillo cálculo para determinar la capacidad emetógena global del esquema quimioterápico<sup>19</sup>. Este cálculo se realiza de la siguiente manera:

- 1) Identificar el antineoplásico más emetógeno del esquema.
- 2) Determinar la contribución emetógena relativa de los otros antineoplásicos del esquema aplicando las reglas siguientes:
  - Antineoplásicos con riesgo mínimo → No aumentan el potencial emetógeno total.
  - Antineoplásicos con riesgo bajo → un antineoplásico (o más antineoplásicos de este mismo riesgo) aumentan el potencial emetógeno en 1 nivel.
  - Antineoplásicos con riesgo moderado o alto: aumentan el potencial emetógeno en 1 nivel por antineoplásico.

## 5. ANTIEMÉTICOS

El tratamiento con antieméticos se fundamenta en el control neuroquímico del vómito. A continuación se detallan los principales grupos:

### 5.1. ANTAGONISTAS COMPETITIVOS DE LOS RECEPTORES

#### DOPAMINÉRGICOS (D2)

Los receptores de dopamina se encuentran situados en ZGQ donde ejercen su actividad los antagonistas de estos receptores como son las fenotiazinas (clorpromacina) y las butirofenonas (haloperidol, droperidol). Sin embargo, un gran bloqueo de estos receptores pueden causar reacciones extrapiramidales, como pueden ser sedación y desorientación, limitando su uso clínico. Los antagonistas de los receptores de la dopamina se utilizan para el tratamiento de las náuseas y los vómitos establecidos y no para la profilaxis NVIQ<sup>9</sup>.

La metoclopramida tiene efectos antieméticos tanto a bajas dosis como antagonista dopaminérgico, como a altas dosis como antagonista serotoninérgico. El uso de metoclopramida como agente profiláctico en NVIQ puede ser algo eficaz a altas dosis (20mg oral, 4 veces/día) en la emesis retardada<sup>20</sup>. La metoclopramida ha sido utilizada tanto en la profilaxis<sup>21</sup> de NVIQ como en el tratamiento de la emesis intercurrente<sup>9</sup>.

Por otro lado cabe destacar que la EMA ha recomendado el cambio en el uso de metoclopramida debido a riesgo de efectos neurológicos [EMA/443003/2013]. La EMA recomienda no utilizar la metoclopramida en niños < 1 año de edad y en adultos puede utilizarse hasta una dosis máxima de 30mg/día durante máximo 5 días.

## 5.2. ANTAGONISTAS RECEPTOR NK1

Una de las vías por las cuales la quimioterapia induce las náuseas y los vómitos durante la fase aguda y retardada es la liberación de la sustancia P, la cual se une a los receptores de neurokinina-1 situados a nivel del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal. Por este motivo, el bloqueo de dichos receptores podría prevenir la emesis aguda y retardada<sup>22</sup>.

En la Tabla 3 se muestran los antagonistas del receptor NK1 actualmente comercializados. El primer antagonista del receptor NK1 comercializado fue aprepitant<sup>23</sup> con administración por vía oral, al que le siguió fosaprepitant<sup>24</sup> (profármaco de aprepitant) el cual permitía la administración por vía intravenosa. Más tarde se comercializó la combinación netupitant/palonosetrón<sup>25</sup> (vía oral) al demostrarse la sinergia existente entre antagonistas 5-HT<sub>3</sub> y NK1. En 2017 se aprobaron en E.E.U.U. una nueva formulación de aprepitant vía intravenosa<sup>26</sup> (libre de polisorbato 80 y otros surfactantes sintéticos) y rolapitant<sup>27</sup>. Recientemente, en E.E.U.U. (abril de 2018), se aprobó fosnetupitant (profármaco de netupitant) para administración intravenosa.

Antiemético	Vía	Dosis recomendadas	Comercializado en España
Aprepitant	PO (cápsulas o suspensión oral)	125mg (d1), 80mg (d2-3)	SI
Fosaprepitant	IV	150mg	SI
Netupitant/Palonosetron	PO	300mg netupitant / 0,5mg palonosetron	SI
	IV	235mg fosnetupitant / 0,25mg palonosetron	NO
Rolapitant	PO	180mg	SI
	IV <sup>a</sup>	166,5mg	NO
Aprepitant	IV	130mg	NO

<sup>a</sup> Suspendida su distribución en Febrero 2018

*Tabla 3: Antagonistas del receptor de Neurokinina-1*

Las formulaciones orales alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 3-5 horas<sup>23</sup>, mientras que las formulaciones intravenosas lo hacen en 30 minutos tras el inicio de la infusión<sup>24</sup>. La vida media del aprepitant (IV o oral) se encuentra en 9-13 horas<sup>23,24</sup>, sin embargo es mucho mayor para netupitant<sup>25</sup> (oral:96 horas, IV:144 horas) como para rolapitant<sup>26</sup> (IV o oral: 169-183 horas). La larga vida media de rolapitant explica el motivo de que una sola dosis antes de la quimioterapia sea eficaz en la prevención de la emesis retardada aunque, debido al tiempo necesario en conseguir concentraciones terapéuticas, sea menos efectivo en la emesis aguda.

Todos los antagonistas de NK1 son potencialmente susceptibles de tener interacciones con otros medicamentos debido a que son sustratos, inhibidores débiles-moderados (dosis dependiente), e inductores de CYP3A4, con lo que podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de antineoplásicos que son metabolizados por dicho enzima como, por ejemplo, taxanos, irinotecan,

alcaloides de la vinca e inhibidores de la tirosin-kinasa. Por este motivo, la dexametasona que es sustrato de CYP3A4 se debe utilizar en el día 1 a dosis más bajas (12mg) cuando se combina con aprepitant, fosaprepitant y netupitant/palonosetron<sup>23,24,25</sup>, sin embargo se debe utilizar a dosis de 20mg cuando se combina con rolapitant<sup>27</sup>. Por otro lado, se debe tener precaución cuando se administra rolapitant con sustratos de CYP2D6, como son metoprolol y venlafaxina<sup>27</sup>.

### 5.3. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT<sub>3</sub>

Los antineoplásicos y la radioterapia pueden causar la liberación de serotonina en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5-HT<sub>3</sub> de las vías aferentes vagales. La activación de estas vías puede causar también una liberación de serotonina en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover la emesis a través de un mecanismo central. Por este motivo, los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> actúan tanto a nivel del sistema nervioso central como a nivel del tracto gastrointestinal a través de las vías aferentes vagales.

La introducción de los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> supuso un gran avance en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia o radioterapia<sup>7</sup>. Las guías clínicas<sup>9,18,28</sup> para la prevención de NVIQ recomiendan el uso de un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y dexametasona prequimioterapia para la prevención de la NVIQ aguda seguido de dexametasona en los días posteriores para la prevención de la NVIQ retardada.

### 5.3.1. Primera generación de antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub>

Los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (Tabla 4) de primera generación son equivalentes en eficacia y toxicidad cuando se utilizan a las dosis recomendadas<sup>29</sup>. Los eventos cardiovasculares son los efectos adversos más relevantes y se consideran efectos de clase, particularmente la prolongación del intervalo QT<sup>30</sup>. Estos efectos adversos han sido los responsables de que algunas agencias reguladoras como la FDA hayan realizado recomendaciones de utilización como, por ejemplo, la restricción de la dosis por vía intravenosa de ondansetron (<16mg) o la recomendación de no utilización por vía intravenosa del dolasetron para el tratamiento de NIVQ<sup>31,32</sup>.

Azasetron y ramosetron se comercializaron inicialmente en el sudeste asiático y casi no se han publicado estudios comparativos con los otros principios activos.

Los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> de primera generación han sido muy efectivos en el control de NVIQ aguda, aunque no tanto en la emesis retardada<sup>33</sup> (24-120h postquimioterapia), por este motivo se ha recomendado su uso en asociación con dexametasona. Con el fin de mejorar la efectividad en la emesis retardada se han buscado nuevas formulaciones de los principios activos, como es el caso de granisetron en parche transdérmico<sup>34</sup> desarrollado y aprobado por la FDA (actualmente no comercializado en España).

Antiemético	Vía	Dosis recomendadas	Comercializado en España
Azasetron	IV	10mg	NO
Dolasetron	IV	100mg ó 1,8mg/Kg	NO
	PO	100mg	
Granisetron	IV	10mcg/Kg ó 1mg	SI
	PO	2mg (ó 1mg/12h)	
Ondasetron	IV	8mg	SI
	PO	16mg	
Ramosetron	IV	0,30mg	NO
Tropisetron	IV o PO	5mg	NO

Tabla 4: Antagonistas de los receptores 5-HT3. Primera Generación.

### 5.3.2. Segunda generación de antagonistas de receptores 5-HT3

Palonosetron es el antagonista de los receptores 5-HT3 de segunda generación con una gran actividad antiemética a nivel central pero, sobre todo, a través de la vía gastrointestinal<sup>35</sup>. En comparación con los de primera generación, palonosetron tiene mayor potencia antiemética, una mayor vida media (aproximadamente 40 horas) y una mayor afinidad por los receptores 5-HT3<sup>36,37</sup>. Como consecuencia de ello, palonosetron posee mayor eficacia en el control de la NIVQ retardada.

La seguridad y tolerabilidad de palonosetron ha sido bien documentada en numerosos ensayos clínicos Fase III, en los cuales no se detectaron diferencias clínicamente relevantes entre palonosetron, ondansetron o dolasetron<sup>38</sup>. Los efectos adversos descritos son los comunes al resto de antagonistas de los receptores 5-HT3, a excepción de que parece que tenga

menos efectos cardiovasculares ya que en voluntarios sanos o en pacientes recibiendo ciclos repetidos de quimioterapia emetógena no se detectó ningún evento cardíaco relacionado con la prolongación del intervalo QT<sup>39</sup>.

Tras la publicación de numerosos estudios avalando lo anteriormente mencionado, las guías clínicas (NCCN<sup>9</sup>, ASCO<sup>18</sup>, MASCC/ESMO<sup>28</sup>) han recomendado la utilización de palonosetron para la prevención de las náuseas y vómitos tanto en la fase aguda como en la retardada tanto en esquemas altamente emetógenos como en moderadamente emetógenos.

#### 5.4. CORTICOSTEROIDES

Por lo general, los corticosteroides se usan en combinación con otros antieméticos. Su mecanismo de acción antiemético no se comprende por completo, pero parece que afectan la actividad de las prostaglandinas en el encéfalo. Desde el punto de vista clínico, los corticosteroides disminuyen de manera cuantitativa o eliminan los episodios de náuseas y vómitos lo que produce una sensación subjetiva de bienestar o euforia (aunque también causan depresión y ansiedad). En ocasiones, los corticosteroides se usan como monoterapia para la quimioterapia poco emetógena, pero se utilizan con más frecuencia en combinaciones con antieméticos<sup>40</sup> sobre todo por su papel en la emesis diferida.

Los corticosteroides se administran por vía oral o intravenosa antes y después de la quimioterapia. La dexametasona es a menudo el tratamiento de elección para las náuseas y los vómitos de los pacientes sometidos a radiación dirigida al encéfalo, ya que también reduce el edema cerebral. Se administra por vía oral o intravenosa con un intervalo de dosis de 8 a 40 mg (dosis pediátrica, 0,25–0,5 mg/kg)<sup>41</sup>. La metilprednisolona también se administra por

VO o IV en dosis y cronogramas que oscilan de 40 a 500 mg cada 6 a 12 horas hasta un máximo de 20 dosis<sup>41</sup>.

## 5.5. OLANZAPINA

La olanzapina es un antipsicótico que bloquea múltiples neurotransmisores: dopamina (receptores D1, D2, D3 y D4), serotonina (receptores 5HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>), catecolaminas (receptores  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenérgicos), acetilcolina (receptores muscarínicos) y receptores de histamina H<sub>1</sub><sup>43</sup>. Por este motivo, particularmente por su actividad sobre los receptores D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2c</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, se relacionó con la posibilidad de tener propiedades antieméticas.

En el año 2004 y 2005 se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos<sup>44,45</sup> que demostraron la seguridad y la gran eficacia de la olanzapina en el control de NVIQ aguda y retardada en pacientes que habían recibido quimioterapia moderada o altamente emetógena.

Por otro lado, un ensayo clínico Fase II<sup>46</sup> demostró que la olanzapina combinada con una sola dosis de dexametasona y una sola dosis de palonosetrón fue muy eficaz en el control de NVIQ aguda y retardada en pacientes que habían recibido quimioterapia moderada o altamente emetógena. En este ensayo clínico el 78% de los pacientes recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena tuvo un excelente control de las náuseas sin la utilización de dexametasona durante varios días.

En el 2014, Mizukami et al.<sup>47</sup> demostró una mejora significativa en el control de las náuseas y vómitos postquimioterapia y un descenso significativo en el uso de medicamentos de rescate cuando se adicionó la olanzapina a

antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub>, a corticoides y a antagonistas NK1 en pacientes recibiendo quimioterapia moderada o altamente emetógena.

Pero no fue hasta el año 2016, tras los resultados de un ensayo clínico fase III<sup>48</sup>, cuando se decidió introducir la olanzapina en las guías clínicas para el tratamiento antiemético de la quimioterapia altamente emetógena. En este ensayo clínico aleatorizado se asignó a los pacientes a recibir olanzapina 10mg vs. placebo en los días 1-4, resultando una proporción significativamente superior de pacientes sin náuseas en aquellos que habían recibido olanzapina.

## 5.6. OTROS FÁRMACOS

### a) Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas, como el lorazepam y el alprazolam, se han convertido en complementos valiosos para la prevención y el tratamiento de la ansiedad y de los síntomas anticipatorios de las NVA relacionados con la quimioterapia, en especial, para los niños sometidos a regímenes muy emetógenos<sup>49</sup>. Las benzodiazepinas no han demostrado actividad antiemética intrínseca en monoterapia; por lo tanto, su función durante la profilaxis y el tratamiento antieméticos es complementar otros antieméticos<sup>50</sup>. Se presume que las benzodiazepinas actúan en estructuras superiores del SNC, el tronco del encéfalo y la médula espinal y producen ansiólisis, sedación y amnesia anterógrada.

### b) Canabinoides

La planta Cannabis contiene más de 60 tipos diferentes de canabinoides o componentes que tienen actividad funcional. El más popular, y quizás el más

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA  
PARA FARMACÉUTICOS  
ESPECIALISTAS EN  
FARMACIA HOSPITALARIA

psicoactivo, es el  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol ( $\delta$ -9-THC)<sup>51</sup>. La FDA aprobó dos productos de Cannabis para las NVIQ:

-**Dronabinol ( $\delta$ -9-THC sintético)**: se administra como profilaxis para las NVIQ, en dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> por vía oral 1 a 3 horas antes de la quimioterapia y cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, sin exceder 6 dosis por día.

-**Nabilona**: para las NVIQ que no respondieron a otros antieméticos, se administra 1 a 2 mg por vía oral 2 veces por día.

Pero actualmente no se conoce el lugar que ocupa el Cannabis y los cannabinoides en el arsenal actual de antieméticos para la prevención y el tratamiento de las NVIQ.

## 6. PROFILAXIS DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS. ANTINEOPLÁSICOS

En la tabla 5 se resumen las recomendaciones para la profilaxis de NVIQ formuladas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>18</sup>.

Riesgo emetógeno	Esquema antiemético			
	Antagonista receptor NK1 +	Antagonista receptor 5-HT <sub>3</sub> <sup>a</sup> +	Corticoide +	Antipsicótico
Alto Riesgo: Cisplatino y otros agentes	Aprepitant vo 125mg (d1) y 80mg (d2-3)	Granisetron (d1) (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV ó 10mg/SC)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1) y 8mg vo/IV (d2-4)	
	Fosaprepitant IV 150mg (d1)	Ondasetron (d1) (8mg/vo/12h ó 0,15mg/Kg/IV)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1), 8mg vo/IV (d2) y 8mg vo/IV/12h (d3,4)	Olanzapina 10mg/vo (d1-4)
	Netupitant/Palonosetron vo 300mg/0,5mg (d1)	Palonosetron (d1) (0,50mg/vo ó 0,25mg/IV)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1) y 8mg vo/IV (d2-4)	
	Rolapitant vo 180mg (d1)	Tropisetron <sup>f</sup> (d1) (5 mg/vo ó 5mg/IV)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1) y 8mg vo/IV (d2-4)	
Alto Riesgo: Antraciclina + ciclofosfamida <sup>e</sup>	Aprepitant vo 125mg (d1) y 80mg (d2-3)	Dolasetron <sup>f</sup> (d1)100mg/vo	DXM 20mg vo/IV (d1) y 8mg vo/IV/12h (d2-4)	
	Fosaprepitant IV 150mg (d1)	Ramosetron <sup>f</sup> (d1) 0,3mg/IV		
	Netupitant/Palonosetron vo 300mg/0,5mg (d1)	Granisetron (d1) (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV ó 10mg/SC)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1)	
	Rolapitant vo 180mg (d1)	Ondasetron (d1) (8mg/vo/12h ó 0,15mg/Kg/IV)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1)	Olanzapina 10mg/vo (d1-4)
Riesgo Moderado <sup>d</sup>	-	Palonosetron (d1) (0,50mg/vo ó 0,25mg/IV)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1)	
	-	Tropisetron <sup>f</sup> (d1) (5 mg/vo ó 5mg/IV)	DXM <sup>b</sup> 12mg vo/IV (d1)	
	-	Dolasetron <sup>f</sup> (d1)100mg/vo		
	-	Ramosetron <sup>f</sup> (d1) 0,3mg/IV	DXM 20mg vo/IV (d1)	
		Granisetron (d1) (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV ó 10mg/SC)	DXM 8mg vo/IV (d1) y 8mg vo/IV (d2-3) <sup>e</sup>	



		Granisetron (d1) (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV ó 10mg/SC)		
		Ondasetron (d1) (8mg/vo/12h ó 0,15mg/Kg/IV)		
Riesgo Bajo	-	Palonosetron (d1) (0,50mg/vo ó 0,25mg/IV)	DXM 8mg vo/IV (d1)	-
		Tropisetron <sup>f</sup> (d1) (5 mg/vo ó 5mg/IV)		
		Dolasetron <sup>f</sup> (d1)100mg/vo		
		Ramosetron <sup>f</sup> (d1) 0,3mg/IV		

Abreviaturas: 5-HT3, 5-hidroxitriptamina-3; vo, oral; IV, intravenoso; NK1, neuroquinina 1, DXM, dexametasona.

a. Si se usa netupitant-palonosetron, no se necesita un antagonista adicional del receptor 5-HT3.

b. Si los pacientes no reciben un antagonista del receptor NK1, la dosis de dexametasona debe ajustarse a 20 mg (d1) y 16 mg (d2-4).

c. En poblaciones que no tienen cáncer de mama que reciben una combinación de una antraciclina y ciclofosfamida con regímenes que incorporan corticosteroides, la adición de palonosetron sin el uso de un antagonista del receptor NK1 y la olanzapina son una opción.

d. Si el AUC de carboplatino es  $\geq 4$  mg/mL/min, se debe adicionar un antagonista del receptor NK1.

e. Para agentes de riesgo emético moderado con un riesgo conocido de náuseas y vómitos retardados.

f. Medicamentos no comercializados en España actualmente.

**Tabla 5: Dosificación de antieméticos según riesgo emetógeno de la quimioterapia en adultos**

## 6.1. Quimioterapia altamente emetógena

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir esquemas de quimioterapia con un único antineoplásico altamente emetógeno se recomienda la combinación de cuatro antieméticos<sup>9,18</sup>: antagonista del receptor NK1, antagonista del receptor 5-HT3, dexametasona y olanzapina, los cuales se administrarían en el día 1 continuando con dexametasona y olanzapina en los días 2-4. Los esquemas quimioterápicos que contengan antraciclinas junto con ciclofosfamida se considerarán también de alto riesgo emetógeno con lo que se recomienda administrar el mismo tratamiento de prevención de náuseas y vómitos, con la salvedad de que en los días 2 al 4 solo se recomienda administrar olanzapina.

La Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) y la European Society of Medical Oncology (ESMO)<sup>28</sup> recomiendan un esquema de 3 antieméticos combinando antagonistas 5-HT3, dexametasona y



antagonistas del receptor NK1 (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) para los antineoplásicos altamente emetógenos continuando en los días 2-4 con dexametasona. En los casos en que se administren antraciclinas junto con ciclofosfamida y no se pueda administrar un antagonista del receptor NK1, se recomienda administrar palonosetron como antagonista del receptor 5-HT3.

Por otro lado, la guía NCCN ofrece una alternativa de tres antieméticos para los antineoplásicos alta y moderadamente emetógenos combinando olanzapina, palonosetron y dexametasona<sup>9</sup>.

A este tipo de tratamiento se le puede adicionar lorazepam y antagonistas del receptor de histamina H2 o un inhibidor de la bomba de protones para el manejo de la ansiedad y dispepsia y/o reflujo gastroesofágico respectivamente<sup>9</sup>.

Se pueden considerar dentro de este grupo a los pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia durante el acondicionamiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticos, con lo que se recomienda administrar una combinación de 3 antieméticos que incluyan un antagonista del receptor NK1, antagonista del receptor 5-HT3 y dexametasona<sup>18,28</sup>.

## 6.2. Quimioterapia moderadamente emetógena

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir esquemas de quimioterapia con un único antineoplásico moderadamente emetógeno se recomienda la combinación de dos antieméticos: antagonista del receptor 5-HT3 (día 1) y dexametasona (día 1)<sup>18,28</sup>. En el caso de que el antineoplásico sea ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatino y otros

antineoplásicos moderadamente emetógenos que causen emesis retardada se puede continuar con dexametasona los días 2-3<sup>18,28</sup>.

La guía NCCN deja abierto el adicionar a esta combinación un antagonista del receptor NK1 en determinados pacientes que poseen factores de riesgo o que previamente ha fracasado la terapia con antagonista del receptor 5-HT3 y dexametasona<sup>9</sup>. En el caso de que el antineoplásico sea carboplatino con dosis AUC>4 mg/mL/min también se le adicionará a la doble combinación un antagonista del receptor NK19,<sup>18,28</sup>

### 6.3. Quimioterapia con riesgo emetógeno bajo

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir esquemas de quimioterapia con un único antineoplásico con riesgo emetógeno bajo se recomienda la administración de un antiemético: una dosis de un antagonista del receptor 5-HT3 o una dosis de 8mg de dexametasona (día 1)<sup>18</sup>.

La Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) y la European Society of Medical Oncology (ESMO) recomiendan utilizar un único agente antiemético en este tipo de pacientes también, como puede ser dexametasona, antagonistas del receptor 5-HT3 o antagonistas del receptor de dopamina (metoclopramida)<sup>28</sup>.

La prevención de la emesis retardada inducida por antineoplásicos con bajo poder emetógeno no se recomienda<sup>18,28</sup>.

### 6.4. Quimioterapia con riesgo emetógeno mínimo

La prevención de NVIQ no se recomienda<sup>18,28</sup> de manera rutinaria en pacientes sin antecedentes de náuseas y vómitos que están recibiendo antineoplásicos con mínimo poder emetógeno.

## 6.5. Quimioterapia en múltiples días

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir esquemas de quimioterapia con antineoplásicos que incluyen varios días de tratamiento se recomienda administrar la profilaxis antiemética apropiada según el riesgo emetógeno del antineoplásico administrado cada día y durante 2 días después de finalizar el esquema quimioterápico<sup>18</sup>.

En este tipo de esquemas se debe administrar un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> antes de la primera (y posteriores) dosis de quimioterapia moderadamente o altamente emetógena. Una sola dosis intravenosa de palonosetrón de 0.25 mg podría ser suficiente previa a la administración de un esquema de quimioterapia de 3 días de duración, en lugar de múltiples dosis diarias de otros antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> tanto por vía oral o como por vía intravenosa<sup>9</sup>. También en el caso de esquemas con quimioterapia moderadamente o altamente emetógena se le asociarían uno de los antagonistas del receptor NK1, sin embargo, no hay estudios que avalen la administración de dosis repetidas de estos antieméticos (fosaprepitant, netupitant y rolapitant) cuando se trata de esquemas de varios días de tratamiento<sup>9</sup>.

En pacientes tratados con cisplatino durante 4 o 5 días las guías clínicas recomiendan la utilización de la combinación de un antagonista del receptor NK1, un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y dexametasona<sup>18,28</sup>. En este caso particular, cabe destacar los resultados de un ensayo clínico<sup>51</sup> fase III que avalan la utilización de aprepitant (125mg día 3 y 80mg días 4–7) con un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> (días 1–5) y dexametasona (20mg días 1, 2) en

pacientes con tumores de las células germinales tratados con cisplatino durante 5 días<sup>52,9</sup>.

## 6.6. Prevención emesis anticipatoria, intercurrente y refractaria

La emesis anticipatoria es de difícil control mediante tratamiento farmacológico una vez instaurada en el paciente. La mejor prevención de este tipo de emesis es haber recibido el tratamiento óptimo para la emesis aguda y retardada. Las benzodiazepinas podrían estar recomendadas en este tipo de casos junto con terapias conductuales como relajación muscular e hipnosis<sup>18,28</sup>.

En pacientes con emesis intercurrente se recomienda la reevaluación del riesgo emetógeno, el estado de la enfermedad, enfermedades y medicamentos concomitantes y verificar que se está administrando el tratamiento óptimo. En aquellos pacientes con náuseas y vómitos pese a la administración del tratamiento óptimo y que durante la profilaxis no han recibido olanzapina se recomienda añadirla, en el caso de que sí la hayan recibido profilácticamente se recomienda adicionar un medicamento perteneciente a un grupo farmacológico diferente al administrado previamente (antagonista del receptor NK1, lorazepam o alprazolam, antagonista del receptor de la dopamina, dronabinol o nabilona)<sup>18,28</sup>.

La emesis refractaria no ha sido demasiado estudiada y se podría abordar cambiando a un antagonista 5-HT<sub>3</sub> diferente o adicionando otros agentes antieméticos como un antagonista del receptor de la dopamina o benzodiazepina<sup>28</sup>.

## 7. PROFILAXIS DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS. RADIOTERAPIA

Las náuseas y vómitos radioinducidos representan un problema importante para muchos pacientes oncológicos y pueden alterar su calidad de vida. Aunque la intensidad es menor que en los provocados por la quimioterapia, el fraccionamiento de la irradiación hace que los radioinducidos duren más tiempo<sup>53</sup>.

Las náuseas y vómitos radioinducidos típicamente ocurren de forma aguda en las primeras 24 horas tras la administración de la radioterapia. Si bien algunos pacientes presentan emesis retardada, ésta es más típica de la inducida por quimioterapia. La incidencia y severidad ha sido mejorada por las mejoras en la planificación de la irradiación, dando como resultados una disminución del volumen sano a incluir en el tratamiento, especialmente torácico, abdominal y pélvico.

Riesgo emetógeno	Lugar de radiación
Alto Riesgo (90%)	Irradiación corporal total
Riesgo Moderado (30%-90%)	Abdomen superior, radiación craneoespinal
Riesgo Bajo (10%-30%)	Cráneo, cabeza y cuello, tórax, pelvis
Riesgo Mínimo	Extremidades, pecho

*Tabla 6: Riesgo emetógeno en adultos debido a radioterapia*

La emetogenicidad de la radioterapia está relacionada con el volumen irradiado<sup>54</sup>. El 80-90% de pacientes sometidos a una irradiación corporal total (TBI) y el 50-80% sometidos a irradiación abdominal superior sufren emesis, al igual que en otras localizaciones<sup>55</sup> (Tabla 6).

En la tabla 7 se resumen las recomendaciones para la profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia formuladas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>18</sup>

Riesgo emetógeno	Esquema antiemético		
	Antagonista receptor 5-HT3 +	Corticoide +	Antagonista receptor Dopamina
Alto Riesgo: Irradiación corporal total	<p>Ondasetron (8mg/vo ó 0,15mg/Kg/IV) Profilaxis: 1/24h ó 1/12h, con la primera dosis antes de la fracción, los días de radioterapia</p> <p>Granisetron (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV) Profilaxis: 1/24h, antes de la fracción, los días de radioterapia</p>	<p>DXM 4mg vo/IV Profilaxis: 1/24h, antes de la fracción, los días de radioterapia</p>	-
Riesgo Moderado: Abdomen superior, Radiación craneoespinal	<p>Ondasetron (8mg/vo ó 0,15mg/Kg/IV) Profilaxis: 1/24h ó 1/12h, con la primera dosis antes de la fracción, los días de radioterapia</p> <p>Granisetron (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV) Profilaxis: 1/24h, antes de la fracción, los días de radioterapia</p> <p>Tropisetron<sup>a</sup> (5 mg/vo ó 5mg/IV) Profilaxis: 1/24h, antes de la fracción, los días de radioterapia</p>	<p>DXM 4mg vo/IV Profilaxis: 1/24h, antes de la fracción, los 5 primeros días de radioterapia</p>	-
Riesgo Bajo: Cráneo, cabeza y cuello, tórax, pelvis	<p>Ondasetron (8mg/vo ó 0,15mg/Kg/IV) *Solo de rescate.</p> <p>Granisetron (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV) *Solo de rescate.</p>	<p>DXM 4mg vo/IV *Solo de rescate. (Hasta un máximo de 16mg)</p>	<p>Proclorperazina<sup>a</sup> (5 mg-10mg vo ó IV) *Solo de rescate. (Hasta un máximo de 3 - 4 administraciones diarias)</p> <p>Metoclopramida (5 mg-20mg vo ó IV)</p>

\*Solo de rescate. (Hasta un máximo de 3 - 4 administraciones diarias)

Riesgo Mínimo: Extremidades, Pecho	Ondasetron (8mg/vo ó 0,15mg/Kg/IV) *Solo de rescate.	DXM 4mg vo/IV *Solo de rescate	Proclorperazina <sup>a</sup> (5 mg-10mg vo ó IV) *Solo de rescate
	Granisetron (2mg/vo ó 0,01mg/Kg/IV) *Solo de rescate.		Metoclopramida (5 mg-20mg vo ó IV) *Solo de rescate

Abreviaturas: 5-HT3, 5-hidroxitriptamina-3; vo, oral; IV, intravenoso; DXM, dexametasona.

a. Medicamentos no comercializados en España actualmente.

**Tabla 7: Administración de antieméticos según riesgo emetógeno de la radioterapia en adultos**

### a) Radioterapia altamente emetógena:

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir radioterapia altamente emetógena se recomienda la combinación de dos antieméticos<sup>18,28</sup>: antagonistas del receptor 5-HT3 y dexametasona administrados antes de cada fracción y el día después de cada fracción si la radioterapia no estaba planeada para ese día.

### b) Radioterapia moderadamente emetógena:

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir radioterapia moderadamente emetógena se recomienda la administración de un antagonista del receptor 5-HT3 con o sin dexametasona administrados antes de las primeras cinco fracciones<sup>18</sup>.

### c) Radioterapia con bajo riesgo emetógeno:

Se recomienda que los pacientes que han recibido radioterapia craneal deberían recibir dexametasona como terapia de rescate. Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir radioterapia a nivel de cabeza

y cuello, tórax o pelvis se recomienda utilizar un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>, dexametasona o un antagonista del receptor de la dopamina como terapia de rescate<sup>18</sup>.

#### d) Radioterapia con mínimo riesgo emetógeno:

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que van a recibir radioterapia con mínimo riesgo de emetógeno se recomienda utilizar un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>, dexametasona o un antagonista del receptor de la dopamina como terapia de rescate<sup>18</sup>.

#### e) Radioterapia concomitante con quimioterapia:

Se recomienda que los pacientes tratados con radioterapia y con agentes antineoplásicos reciban la profilaxis antiemética apropiada según el nivel de riesgo emético de los agentes antineoplásicos, a menos que el nivel de riesgo de la radioterapia sea mayor. Durante los períodos en que la profilaxis antiemética para los agentes antineoplásicos haya finalizado y la radiación esté en curso, se recomienda utilizar la profilaxis antiemética de la radioterapia, es decir, los pacientes deberían recibir la profilaxis antiemética según el riesgo emético de la radioterapia hasta el siguiente período de terapia antineoplásica<sup>18</sup>.

## 8. PROFILAXIS ANTIEMÉTICA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

### a) Quimioterapia altamente emetógena:

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes pediátricos que van a recibir esquemas de quimioterapia con antineoplásicos altamente emetógenos se recomienda la combinación de tres antieméticos<sup>9,18</sup>: antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>, dexametasona y aprepitant. En aquellos pacientes pediátricos que no puedan recibir aprepitant, la profilaxis se recomienda reducir a dos antieméticos: antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y dexametasona; y en aquellos pacientes pediátricos que no puedan recibir dexametasona, se recomienda la administración de palonosetrón y aprepitant<sup>18</sup>.

### b) Quimioterapia moderadamente emetógena:

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes pediátricos que van a recibir esquemas de quimioterapia con antineoplásicos moderadamente emetógenos se recomienda la combinación de dos antieméticos: antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y dexametasona. En aquellos pacientes pediátricos que no puedan recibir dexametasona se recomienda la administración de un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y aprepitant.

### c) Quimioterapia con bajo riesgo emetógeno:

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes pediátricos que van a recibir esquemas de quimioterapia con antineoplásicos con bajo poder emetógeno se recomienda la administración de ondansetrón o granisetron.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA  
PARA FARMACÉUTICOS  
ESPECIALISTAS EN  
FARMACIA HOSPITALARIA

#### d) Quimioterapia con mínimo riesgo emetógeno:

La prevención de náuseas y vómitos no se recomienda<sup>18</sup> de manera rutinaria en pacientes pediátricos que están recibiendo antineoplásicos con mínimo poder emetógeno.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Grassi L, Berardi MA, et al; IOR-IRST Psycho-Oncology and UniFE Psychiatry Co-Authors. Role of psychosocial variables on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life among cancer patients: a European study. *Psychother Psychosom.* 2015;84(6):339–347.
2. Salihah N, Mazlan N, Lua PL. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: exploring patients' subjective experience. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:145–151.
3. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer.* 2007;15(2):179–185.
4. Farrell C, Brearley SG, Pilling M, Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):59–66.
5. Fernández-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. *Support Care Cancer.* 2012;20(12):3141–3148.
6. Kim H-K, Hsieh R, Chan A, et al. Impact of CINV in earlier cycles on CINV and chemotherapy regimen modification in subsequent cycles in Asia Pacific clinical practice. *Support Care Cancer.* 2015;23(1):293–300.
7. R.M. Navari. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs* (2013); 73:249-262.
8. Di Mattei VE, Carnelli L, Carrara L, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in women with gynecological cancer: a preliminary single-center study investigating medical and psychosocial risk factors. *Cancer Nurs.* 2016;39(6):E52–E59.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:

Antiemesis – Version 3.2018.

10. Stern RM, Koch KL, Andrews PLR, editors. Nausea: mechanisms and management. New York: Oxford University Press; 2011.
11. Wickham R: Evolving treatment paradigms for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Control* 19 (2 Suppl): 3-9, 2012.
12. Navari RM: Antiemetic control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 10 (4): 629-44, 2009.
13. Darmani NA, Crim JL, Janoyan JJ, et al.: A re-evaluation of the neurotransmitter basis of chemotherapy-induced immediate and delayed vomiting: evidence from the least shrew. *Brain Res* 1248: 40-58, 2009.
14. Kris MG, Urba SG, Schwartzberg LS: Clinical roundtable monograph. Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a post-MASCC 2010 discussion. *Clin Adv Hematol Oncol* 9 (1): suppl 1-15, 2011.
15. Hesketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358 (23): 2482-94, 2008.
16. Wickham R: Nausea and vomiting. In: Yarbo CH, Frogge MH, Goodman M, eds.: *Cancer Symptom Management*. 2nd ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers, 1999, pp 228-263.
17. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, et al.: Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer* 6 (3): 244-7, 1998.
18. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al.: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 35 (28): 3240-3261, 2017.
19. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):103-9.
20. Roila F, Ballatori E, Ruggeri B et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexametasone, for preventing cisplatin-induced delayed emesis: a randomized, double-blind

- study. *J Clin Oncol* 32 (2014) 5s (Suppl.; abstr 9503).
21. Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: two new agents. *J Support Oncol* 1 (2003): 89-103.
  22. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT<sub>3</sub> and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:26–37.
  23. Emend (aprepitant) capsules, for oral use and Emend (aprepitant) for oral suspension [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; May 2017.
  24. Emend (fosaprepitant) for injection, for intravenous use [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; April 2018.
  25. Aknyzeo (netupitant and palonosetron) capsules, for oral use and (fosnetupitant and palonosetron) for injection [prescribing information]. Islen, NJ: Helsinn Therapeutics; April 2018.
  26. Cinvanti™ (aprepitant) injectable emulsion, for intravenous use. San Diego, CA: Heron Therapeutics; Nov 2017.
  27. Varubi (rolapitant) tablets, for oral use and Varubi (rolapitant) injectable emulsion, for intravenous use [prescribing information]. Waltham, MA: Tesaro Inc; March 2018.
  28. Herrstedt J, Roila F, Warr D, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2017; 25(1):277–288.
  29. Hesketh PJ, Comparative review of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Cancer Investig.* 18 (2000):163–173.
  30. Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists, *Ann. Pharmacother.* 37 (2003):1276–1286.
  31. U.S. Food and Drug Information, FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with use of Anzemet (dolasetron mesylate) [online] Available from URL:

- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/usm237081.htm> (Accessed 2010 Dec. 27).
32. Ondansetron [online] Available from URL: [www.drugs.com/fda/ondansetron](http://www.drugs.com/fda/ondansetron) (accessed 2012 July 27).
  33. Geling O, Eichler H. Should 5-Hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005): 1289–1294.
  34. Tuca A. Use of granisetron transdermal system in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review, *Cancer Manag. Res.* 2 (2010): 1–12.
  35. Egler RM, Lee CH, Smith W, et al. Pharmacologic characterization of RS 25259-197, a novel and selective 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist in vivo, *Br. J. Pharmacol.* 114(1995): 860–866.
  36. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic, cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging, clinical study, *Ann. Oncol.* 15 (2004) 330–337.
  37. Rojas C, Thomas AG, Alt J, et al. Palonosetron triggers 5-HT<sub>3</sub> receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function, *Eur. J. Pharmacol.* 626 (2010): 193–199.
  38. Botrel T, Clark O, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic treatment: systematic review and meta-analysis, *Support. Care Cancer* 19 (2011): 823–832.
  39. Aogi K, Sakai H, Yoshizawa H, et al. A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy, *Support. Care Cancer* 20 (7) (2012): 1507–1514.
  40. Parry H, Martin K: Single-dose i.v. dexamethasone an effective antiemetic in cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 28 (3): 231-2, 1991.
  41. Cassileth PA, Lusk EJ, Torri S, et al.: Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone in induction

- therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 100 (5): 701-2, 1984.
42. Chiara S, Campora E, Lionetto R, et al.: Methylprednisolone for the control of CMF-induced emesis. *Am J Clin Oncol* 10 (3): 264-7, 1987.
43. Bymaster FP, Falcone JF, Bauzon D, et al. Potent antagonism of 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptors by olanzapine, *Eur. J. Pharmacol.* 430 (2001) 341–349.
44. Passik SD, Navari RM, Loehrer PJ, et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients receiving chemotherapy, *Cancer Investig.* 22 (2004): 383–388.
45. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Support. Care Cancer* 13 (2005): 529–534.
46. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Support. Care Cancer* 15 (2007):1285–1291.
47. Mizukami N, Yamauchi M, Kazuhiko K. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J. Pain Symptom Manag.* 47 (2014): 542–550.
48. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al: Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer* 51:1274-1282, 2015.
49. Greenberg DB, Surman OS, Clarke J, et al.: Alprazolam for phobic nausea and vomiting related to cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 71 (5): 549-50, 1987.
50. Triozzi PL, Goldstein D, Laszlo J: Contributions of benzodiazepines to cancer therapy. *Cancer Invest* 6 (1): 103-11, 1988.

51. Ben Amar M: Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 105 (1-2): 1-25, 2006.
52. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30:3998-4003.
53. Roila F, Ciccarese G, Paliadino MA, et al. Prevention of radiotherapy-induced emesis. *Tumori* 1998; 84:274-8.
54. Feyer PC, Stewart AL, Titbach OJ. A etiology and prevention of emesis induced by radiotherapy. *Support Cancer Care* 1998;6:253-60.
55. Italian Group for antiemetic research in radiotherapy, radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44:619-25.

# TRATAMIENTO DE SOPORTE: ANTIEMÉTICOS

## INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) son efectos secundarios significativos para los pacientes con cáncer, que pueden llevar a complicaciones como deshidratación, problemas nutricionales y alteraciones electrolíticas, un manejo inadecuado de estos síntomas puede resultar en retrasos o reducciones de dosis en el tratamiento oncológico, afectando potencialmente la efectividad del mismo, la incidencia de NVIQ varía según factores como el sexo, la edad y la ansiedad del paciente, pero principalmente depende de la emetogenicidad del régimen de quimioterapia aplicado.

Las guías clínicas recomiendan la profilaxis antiemética basada en el nivel de riesgo emetógeno del tratamiento de quimioterapia. A pesar de las mejoras en el control de la emesis post quimioterapia, aún existe un porcentaje de pacientes que no responden al tratamiento antiemético.

El **vómito** es un reflejo complejo que puede ser activado por múltiples estímulos que afectan al Sistema Nervioso Central (SNC), provenientes tanto de órganos **periféricos** como de **fuentes centrales**, de ahí su forma de tratarlos. Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) están controlados por el SNC, pero a través de mecanismos distintos: las náuseas por el sistema nervioso autónomo y los vómitos por un reflejo que incluye estímulos aferentes de varias zonas. La **Zona gatillo** quimiorreceptora (ZGQ) y el **Centro del vómito** son *áreas clave* en el proceso emético, donde se *localizan receptores importantes* como **muscarínicos (M1)**, **dopaminérgicos (D2)**, **serotoninérgicos (5-HT3)**, **histamínicos (H1)** y de **neuroquinina 1 (NK1)**.

Los neurotransmisores serotonina, sustancia P y dopamina juegan roles relevantes en el reflejo del vómito, con los antineoplásicos causando NVIQ principalmente a través del mecanismo de la serotonina. Los receptores NK1 tienen un papel más amplio en la génesis del vómito, ya que los antagonistas de estos receptores pueden controlar tanto la emesis aguda como la retardada.

## CLASIFICACIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS

- **Emesis aguda:** Ocurre dentro de las primeras 24 horas de la administración de la quimioterapia. Sin profilaxis efectiva, comienza 1-2 horas después de la quimioterapia y alcanza su pico a las 4-6 horas.

- **Emesis retardada (diferida):** Aparece después de las primeras 24 horas de la administración de la quimioterapia y puede alcanzar su pico máximo entre 48-72 horas después del tratamiento.
- **Emesis anticipatoria:** Se presenta antes de comenzar un nuevo ciclo de quimioterapia como respuesta a estímulos condicionados previamente asociados con la quimioterapia.
- **Emesis intercurrente:** Ocurre dentro de los 5 días siguientes a la administración de antieméticos profilácticos y requiere tratamiento de rescate precoz.
- **Emesis resistentes al tratamiento:** Son aquellas náuseas y vómitos que no mejoran con la profilaxis y tratamiento de rescate adecuados.

## CLASIFICACIÓN DE LOS ANTINEOPLÁSICOS SEGÚN EL RIESGO EMETÓGENO

**Riesgo emetógeno de antineoplásicos:** Se refiere a la probabilidad de que un medicamento antineoplásico cause náuseas y vómitos. La clasificación se basa en el riesgo de emesis (vómito) sin profilaxis antiemética efectiva.

### *Categorías de riesgo:*

- **Alto Riesgo (>90%):** Medicamentos como Cisplatino y Ciclofosfamida en altas dosis.
- **Riesgo Moderado (30%-90%):** Incluye medicamentos como Carboplatino y Oxaliplatino.
- **Riesgo Bajo (10%-30%):** Fármacos como Docetaxel y Paclitaxel.
- **Riesgo Mínimo (<10%):** Medicamentos como Bevacizumab y Vinblastina.
- **Factores determinantes:** La incidencia y severidad de las náuseas y vómitos dependen principalmente del tipo de agente antitumoral, la dosis y la vía de administración.
- **Guías clínicas:** La American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) proporcionan sistemas de calificación y recomendaciones de profilaxis basadas en el riesgo emetógeno.

## ANTIEMÉTICOS

- **Objetivo:** Controlar el vómito mediante el bloqueo neuroquímico.
- **Antagonistas de Receptores Dopaminérgicos (D2):** Incluyen fenotiazinas y butirofenonas, pero pueden causar efectos secundarios como reacciones extrapiramidales.

- **Antagonistas Receptor NK1:** Bloquean la sustancia P que se une a los receptores NK1 en el SNC y tracto gastrointestinal, previniendo la emesis aguda y retardada.
- **Antagonistas de los Receptores 5-HT3:** Efectivos en controlar NVIQ aguda, pero menos en emesis retardada. Se recomienda su uso con dexametasona.
- **Corticosteroides:** Reducen episodios de náuseas y vómitos y se usan en combinación con otros antieméticos, especialmente para emesis diferida.
- **Olanzapina:** Antipsicótico con propiedades antieméticas, especialmente útil en quimioterapia altamente emetógena.
- **Otros fármacos:** Benzodiazepinas para ansiedad y síntomas anticipatorios, y cannabinoides aprobados por la FDA para NVIQ.

## **PROFILAXIS DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS. RADIOTERAPIA**

- **Radioterapia altamente emetógena:** Se recomienda usar una combinación de antagonistas del receptor 5-HT3 y dexametasona antes de cada fracción de radioterapia y al día siguiente si no hay radioterapia planeada.
- **Radioterapia moderadamente emetógena:** Se aconseja administrar un antagonista del receptor 5-HT3 con o sin dexametasona antes de las primeras cinco fracciones.
- **Radioterapia con bajo riesgo emetógeno:** Para la prevención de náuseas y vómitos, se sugiere el uso de dexametasona, un antagonista del receptor 5-HT3 o un antagonista del receptor de la dopamina como terapia de rescate.
- **Radioterapia con mínimo riesgo emetógeno:** Se recomienda el uso de terapia de rescate con un antagonista del receptor 5-HT3, dexametasona o un antagonista del receptor de la dopamina.
- **Radioterapia concomitante con quimioterapia:** Los pacientes deben recibir la profilaxis antiemética adecuada según el nivel de riesgo emético de los agentes antineoplásicos, a menos que el riesgo de la radioterapia sea mayo

## CONCLUSIÓN

Los antieméticos son medicamentos que nos ayudan a evitar las ganas de vomitar y las náuseas. Imaginemos que nuestro estómago es como una fiesta donde a veces las cosas se descontrolan y alguien quiere salir corriendo (o sea, el vómito). Los antieméticos son como los guardias de seguridad de esa fiesta, que calman las cosas y evitan que nadie salga de forma abrupta.

Estos medicamentos van a trabajar de dos maneras: una es actuando directamente en el estómago y el intestino (acción periférica), ayudando a que todo se mueva como debe ser, y la otra es en el cerebro (acción central), donde le dicen al centro de control del vómito que todo está bien y que no es necesario activar la alarma.

Hay diferentes tipos de antieméticos y cada uno tiene su especialidad, como los que bloquean ciertas señales químicas en el cerebro o los que se encargan de que el estómago e intestinos no se muevan demasiado rápido o demasiado lento. Algunos se usan para casos específicos, como cuando alguien tiene una infección estomacal o está embarazada, y otros se utilizan para ayudar a las personas que están recibiendo tratamientos fuertes como la quimioterapia.

Los antieméticos de **acción central** son medicamentos que actúan en el sistema nervioso central para prevenir o aliviar las náuseas y los vómitos. Algunos de los principales antieméticos de acción central incluyen:

### **Antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>):**

- Ondansetrón (mayor acción periférica en tracto gastrointestinal, bloqueando los receptores de serotonina en el intestino)
- Granisetron
- Palonosetrón
- Dolasetron

### **Antagonistas de los receptores de dopamina (D<sub>2</sub>):**

- Metoclopramida (ambos, mejora motilidad gástrica y acelera vaciamiento gástrico)
- Domperidona (aunque actúa principalmente a nivel periférico, tiene efectos centrales, vaciamiento gástrico y mejora tono de esfínter esofágico anterior)
- Proclorperazina
- Haloperidol
- Droperidol

### **Antagonistas de los receptores de neurocinina-1 (NK<sub>1</sub>):**

- Aprepitant
- Fosaprepitant

- Rolapitant
- Netupitant (combinado con palonosetrón)

**Antihistamínicos (H1):**

- Prometazina
- Difenhidramina
- Meclizina

**Antagonistas muscarínicos (anticolinérgicos):**

- Escopolamina (hioscina)
- Benzodiacepinas:
- Lorazepam
- Diazepam (se utilizan en particular para las náuseas y vómitos anticipatorios en quimioterapia)

**Corticosteroides:**

- Dexametasona

Estos medicamentos van a funcionar mediante la inhibición de los receptores específicos en el cerebro y en el tracto gastrointestinal que están involucrados en el reflejo del vómito. Cada grupo de fármacos tiene diferentes indicaciones y perfiles de efectos secundarios, por lo que la elección del antiemético depende del contexto clínico y de las características específicas del paciente.