

Emesis y quimioterapia. Papel de los setrones

JOSE ÁNGEL GARCÍA-CUESTA, PILAR ZAMORA AUÑÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

La emesis por quimioterapia ha sido considerada clásicamente como un efecto adverso frecuente y con importantes implicaciones en la adherencia a los tratamientos oncológicos y la calidad de vida de los pacientes oncológicos. El desarrollo de fármacos antagonistas del receptor 5-HT₃ ha supuesto una revolución en el tratamiento de este problema, siendo uno de los principales avances de la oncología moderna, y ha hecho posible que en la actualidad contemos con protocolos bien definidos basados en diferentes formulaciones y vías de administración con objetivo de ofrecer un mejor control sintomático a nuestros pacientes. En este artículo procederemos a hacer una revisión de estos fármacos y su uso en la emesis por quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Emesis por quimioterapia. Setrones.

INTRODUCCIÓN

La emesis por quimioterapia se considera clásicamente como uno de los principales efectos adversos del tratamiento oncoespecífico tanto por su frecuencia como por sus implicaciones en el propio tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes.

En el pasado se consideraba un importante factor limitante de dosis de los citostáticos y un motivo de suspensión del tratamiento, incrementándose el problema en la década de los 70 con la introducción del uso del cisplatino y las antraciclinas, que supuso que se llegase a una incidencia del 89 % de náuseas y/o vómitos en los pacientes oncológicos (1,2). En la década de los 80 se

ABSTRACT

Emesis is a common side effect of chemotherapy with a strong impact in patients' quality of life. 5-HT₃ drugs have been a major breakthrough in this setting. Current protocols, including different drugs and ways of administration, allow good control of emesis. In this article, the development and use of these drugs is reviewed.

KEYWORDS: *Emesis induced by chemotherapy. 5-HT₃ drugs.*

inicia el estudio sistemático de este importante efecto adverso, sirviendo desde entonces el cisplatino como modelo de agente emetógeno lo que ha hecho posible el desarrollo posterior de diferentes estrategias de tratamiento (3).

El estudio detallado de la emesis por quimioterapia y los principales mecanismos implicados en su aparición ha permitido que en los últimos años se hayan desarrollado múltiples fármacos y estrategias que han cambiado el paradigma actual, elaborándose protocolos y guías de actuación que han logrado disminuir la incidencia de emesis aguda en pacientes oncológicos hasta el 15-30 %, si bien la emesis retardada ha continuado siendo infraes-

timada e infratratada y es el objetivo de estudios más recientes (4).

Esta evolución experimentada en los últimos años ha permitido que la emesis por quimioterapia no sea, actualmente, un factor limitante de dosis y ha contribuido a mejorar la tolerancia y adherencia a los tratamientos y a aumentar notablemente la calidad de vida del paciente oncológico. Estos avances han sido mundialmente reconocidos por la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) en el año 2014 obteniendo los votos tanto de profesionales como de pacientes para ser considerados como uno de los mayores avances de la oncología moderna en los últimos 50 años (5).

En este artículo procederemos a abordar de manera resumida la emesis por quimioterapia y el papel de los inhibidores del receptor de serotonina o setrones (en adelante inhibidores 5-HT₃) en el manejo de este evento adverso.

SEROTONINA Y RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS: REVISIÓN HISTÓRICA

El descubrimiento de la serotonina se remonta al año 1948, momento en el cual fue aislada como neurotransmisor por vez primera. Aproximadamente 10 años después fueron Gaddum y Picarelli quienes identificaron dos receptores para este neurotransmisor, actualmente conocidos como 5-HT₂ y 5-HT₃. Los avances en los últimos años han permitido que en el año 2022 conozcamos siete grupos principales que incluyen diferentes subdivisiones, siendo 5-HT_{3A} y 5-HT_{3B} los últimos en incorporarse a la lista (6) (Tabla I).

La hipótesis de que los antagonistas del receptor 5-HT₃ podrían ser útiles como antieméticos se sustenta en los resultados de estudios previos que demostraron que la metoclopramida a dosis altas producía una inhibición, aunque débil, de este receptor. En base a esta suposición se desarrolló la hipótesis de que antagoni-

zar selectivamente este receptor podría tener un papel fundamental en este entorno, desarrollándose posteriormente modelos animales que llevaron a la publicación del primer ensayo clínico sobre este tema en la década de 1980 (7) (Tabla I).

Es en el año 1991 cuando el primer antagonista selectivo 5-HT₃ (ondansetrón) es aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia en base a los resultados de los ensayos clínicos de Marty (1990) y De Mulder (1991) (8,9), siendo inmediatamente incorporado a la práctica clínica en combinación con dexametasona en aquellos regímenes de alto riesgo emetógeno; además presentaba un buen perfil de efectos adversos en comparación con las dosis altas de metoclopramida que venían siendo el tratamiento antiemético fundamental hasta esa fecha.

En 1997 los inhibidores de segunda generación granisetron y dolasetron recibieron la aprobación de la FDA como profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia en las mismas indicaciones que el antagonista ondansetrón tras obtener resultados favorables en sus ensayos clínicos pivotaes del momento (10,11).

En el mismo año se publican las primeras guías de tratamiento antiemético de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), seguidas en 1998 por las guías de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) y posteriormente por la ASCO y la European Association for Medical Oncology (ESMO) respectivamente; en todas ellas se incluyen ya los setrones como la pieza central del tratamiento antiemético oncológico (12).

A partir de este momento el papel de la serotonina en la emesis por quimioterapia constituye una línea de investigación bien definida que lleva a la aprobación en 2003 de una nueva generación de antagonistas (palonosetrón) con una mayor afinidad por los receptores, mayor vida media y resultados prometedores en ensayos clínicos comparativos con sus predecesores (13).

TABLA I.
HISTORIA DE LA SEROTONINA Y LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

<i>Año de publicación</i>	<i>Hito</i>	<i>Referencia</i>
1948	Descubrimiento de la serotonina	Rapport et al. (1948)
1957	Receptores 5-HT ₂ y 5-HT ₃	Gaddum y Picarelli (1957)
1978	Metoclopramida como antagonista 5-HT ₃	Fozard y Mobarok (1978)
1984	Primera demostración de antagonismo selectivo de 5-HT ₃	Fozard (1984)
1987	Primer ensayo clínico con antagonista 5-HT ₃	Leibundgut y Lancrajan (1987)
1990	Relación entre la serotonina y el núcleo del tracto solitario	Pratt et al. (1990)

Fuente: Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. Nat Clin Pract Oncol 2008.

En 2005 y 2006 las guías ASCO y ESMO aprueban el uso de palonosetrón como profilaxis para la emesis aguda y diferida en los esquemas de moderado y alto riesgo emetógeno, incorporándose a partir de este momento a las diferentes guías clínicas hasta su última actualización (ASCO 2019, ESMO 2016).

RECEPTOR 5-HT₃: BIOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOLOGÍA

El descubrimiento de los receptores serotoninérgicos en la década de 1950 ha sido el catalizador de una serie de investigaciones centradas en estos receptores y en la farmacología de los antagonistas 5-HT₃.

Los receptores 5-HT₃ se localizan a nivel central y a nivel periférico, con una mayor densidad de receptores en el área postrema del IV ventrículo en el primer supuesto y en las terminales del nervio vago en el segundo caso. En la actualidad se conocen cinco receptores 5-HT₃ diferentes en humanos (5-HT_{3A}, B, C, D y E). Los receptores 5-HT_{3A}, B y C se expresan fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC) y en las terminaciones vagales, mientras que 5-HT_{3D} y E se expresan en mayor proporción en el tracto gastrointestinal (14).

En general los antagonistas del receptor 5-HT₃ son fármacos que pueden administrarse por vía parenteral y oral, con una buena disponibilidad cuando se emplea la vía oral, con fenómeno de primer paso cuando son administrados por esta vía y un metabolismo fundamentalmente hepático mediante isoformas del CYP450 (15). Granisetrón presenta un metabolismo hepático mediante N-demetilación, oxidación y conjugación mediante isoformas del citocromo p450 (CYP3A y CYP1A), diferenciando significativamente de otros antagonistas. Ondansetrón es metabolizado fundamentalmente por la isoforma CYP3A4 mediante hidroxilación y posterior glucuronización o conjugación con sulfatos, mientras que el metabolismo de tropisetrón está fundamentalmente mediado por la isoforma CYP2D6 a través de la hidroxilación y glucuronización (16). Palonosetrón presenta una unión a proteínas plasmáticas del 62 %, con

un aclaramiento menor que otros antagonistas y una mayor semivida de eliminación, cuyo metabolismo es fundamentalmente a través de la isoforma CYP2D6 (16).

Las principales diferencias en cuanto a metabolismo están recogidas en la tabla II.

Granisetrón, ondansetrón y palonosetrón presentan diferencias sutiles entre sí, entre las cuales se encuentra una afinidad diferente por los receptores serotoninérgicos: palonosetrón es un antagonista competitivo con gran afinidad y especificidad por el receptor 5-HT_{3A}, mientras que granisetrón es altamente específico para todos los subtipos del receptor 5-HT₃, y ondansetrón también presenta afinidad por los receptores 5-HT₁, los receptores alfaadrenérgicos y los receptores opioides cuando se compara con otros antagonistas 5-HT₃, si bien no se han encontrado diferencias en eficacia desde el punto de vista clínico cuando se comparan entre sí (15,16).

Desde el punto de vista molecular la secuenciación génica ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, potenciándose en gran medida la medicina de precisión y llevando a una personalización de los tratamientos cada vez más exhaustiva. El estudio de los polimorfismos del receptor 5-HT_{3C} publicado por Ward y cols. en *Pharmacogenomics* en el año 2008 pone de manifiesto el interés creciente en este campo (18); se realizó un estudio de análisis retrospectivo de polimorfismos sin encontrar diferencias clínicas relevantes en respuesta a tratamiento antiemético en relación con este factor. En el mismo año Fasching y cols. publican un estudio con un diseño similar y resultados clínicos contradictorios, sugiriendo la necesidad de una mayor investigación en este campo a fin de esclarecer las posibles implicaciones clínicas de los diferentes genotipos en una posible respuesta variable a los antieméticos (19).

Del mismo modo en los últimos años hemos ido asistiendo a una mayor comprensión de la farmacocinética y la farmacodinámica, estableciéndose que la relación existente entre fármaco e individuo puede desempeñar un papel fundamental en la práctica clínica diaria. En 2005 Candiotti publica su estudio centrado en los polimorfismos del citocromo p450 y la respuesta clínica a ondansetrón (20), y encuentra diferencias significativas

TABLA II
CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT₃ (ADAPTADO DE CITA 17)

	<i>Ondansetrón</i>	<i>Dolasetrón</i>	<i>Granisetrón</i>	<i>Palonosetrón</i>
Biodisponibilidad VO	60-70 %	76 %	60 %	97 %
Volumen distribución	1,8 L/kg	5,8 L/kg	3,0 L/kg	8,3 L/kg
Metabolismo	CYP1A1 CYP2D6	CYP2D6 CYP3A4	CYP3A4 CYP1A1	CYP2D6 CYP3A4
Semivida eliminación (oncológicos)	4 horas	7.5 horas	9-11 horas	128 horas

en la incidencia de vómitos entre los diferentes genotipos (metabolizadores lentos, intermedios y ultrarrápidos) y apunta la necesidad de una investigación más profunda.

PAPEL DE LOS SETRONES: FORMULACIONES CLÁSICAS

Desde el punto de vista práctico diferentes estudios han reportado el papel de estos fármacos en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a tratamientos oncoespecíficos, actuando tanto sobre la vía periférica del reflejo emetógeno (mediada fundamentalmente por la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines a nivel intestinal) como sobre la vía central en el centro del vómito, lo que ha contribuido en gran medida al control de este efecto adverso.

Los antagonistas del receptor 5-HT₃ han supuesto una revolución en el tratamiento de la emesis por quimioterapia y han sabido renovarse con el paso del tiempo en un camino iniciado por ondansetrón, granisetron y dolasetron (primera generación), continuado posteriormente con la aprobación de palonosetrón (segunda generación). Posteriormente, la introducción de nuevos fármacos, antagonistas NK₁, en combinación con los antagonistas 5-HT₃ se han convertido en el nuevo estándar de tratamiento antiemético para los esquemas de alto riesgo emetógeno.

FÁRMACOS DE PRIMERA GENERACIÓN: ONDANSETRÓN, GRANISETRÓN Y DOLASETRÓN

A lo largo de los últimos años se han realizado diferentes estudios comparativos entre los antagonistas 5-HT₃ de primera generación que han demostrado una efectividad similar y un perfil de efectos adversos superponible sin llegar a definir en guías clínicas el uso preferente de uno de ellos sobre otro (21).

En base a estos resultados se publica en enero 2007 por parte de Jordan y cols. un metaanálisis en *Supportive Care in Cancer* incluyendo 44 estudios aleatorizados y > 12 000 pacientes sin encontrar diferencias significativas entre los diferentes fármacos de primera generación (granisetron, ondansetrón, dolasetron y tropisetron). En el citado metaanálisis se aportan datos comparativos con granisetron vs. ondansetrón (equivalente, n = 27) y granisetron vs. tropisetron (mejor control con granisetron, n = 12, p = 0,018), así como datos comparativos de ondansetrón vs. tropisetron (equivalente, n = 11) y ondansetrón vs. dolasetron (equivalente, n = 3), concluyendo los autores que no existen diferencias en eficacia entre los diferentes fármacos que aconsejen recomendar uno sobre los otros, aunque sí podría existir un beneficio en el uso de dosis altas de ondansetrón (24 mg vs. 8 mg) en aquellos esquemas de tratamiento que contengan cisplatino (n = 6) (22).

FÁRMACOS DE SEGUNDA GENERACIÓN: PALONOSETRÓN

En el año 2003 la FDA aprobó palonosetrón como fármaco anti 5-HT₃ de segunda generación con una mayor afinidad por los receptores de serotonina y una mayor semivida de eliminación, ofreciendo un perfil farmacocinético interesante especialmente en las náuseas retardadas (> 24-48 h). En este aspecto diferentes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado no inferioridad en el control de la emesis aguda y mejor control de la emesis retardada, especialmente interesante en aquellos esquemas de tratamiento con riesgo emetógeno alto (y más aún en aquellos basados en cisplatino) (23-25).

Se han realizado diferentes metaanálisis (en su mayoría anteriores al año 2015) que ofrecen datos sugestivos de que palonosetrón puede ser superior a otros anti-HT₃ de primera generación en el control de la emesis tanto aguda como retardada, apoyando que palonosetrón sea el fármaco de elección en actualizaciones puntuales de algunas de las guías clínicas más importantes en Oncología (p. ej. ASCO 2016) (26). Sin embargo, recientemente se han publicado otros metaanálisis que aportan resultados contradictorios; destacan la publicación en 2018 por parte de Chow y cols. en *Supportive Care in Cancer* y la revisión publicada por Hsu y cols. en 2021 en la revista *European Journal of Clinical Pharmacology* (27,28).

En 2018 Chow y cols. publican su metaanálisis incluyendo veinticuatro ensayos clínicos aleatorizados poniendo en duda la superioridad del palonosetrón y concluyen que no existen diferencias respecto al control de las náuseas, la emesis y el uso de medicación de rescate cuando se compara con otros antagonistas (solamente en uno de los 19 parámetros comparados podría existir un beneficio clínico limitado), planteando por tanto que no existe evidencia sólida suficiente para generalizar el uso de este antagonista 5-HT₃ sobre otros. En 2021 son Hsu y cols. quienes realizan una revisión sistemática y publican el citado metaanálisis en *European Journal of Clinical Pharmacology*, que doce ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios retrospectivos, aportando resultados estadísticamente significativos a favor de palonosetrón en cuanto al control de la emesis en fase aguda (OR = 1,28, 95 % [1,06-1,54]), diferida (OR = 1,38, 95 % [1,13-1,69]) y global (OR = 1,37, 95 % [1,17-1,60]), y concluyendo que estos resultados podrían contribuir a una recomendación futura de palonosetrón en esquemas de alto riesgo emetógeno (incluyendo combinaciones con antagonistas del receptor NK₁).

“TERCERA GENERACIÓN”: LA COMBINACIÓN DE PALONOSETRÓN-NETUPITANT

Tras la aprobación por FDA de aprepitant en 2003 y fosaprepitant en 2008 como antagonistas del receptor NK₁, con un papel interesante en el control de las náuseas

retardadas en esquemas de alto riesgo (y que será abordado en otro artículo de este número), se plantea la opción de aunar esfuerzos y ofrecer una combinación de palonosetrón y netupitant (NEPA) con resultados prometedores en los ensayos clínicos de Hesketh y cols. publicado en *Annals of Oncology* en 2014 y de Aapro y cols. publicado en 2017 en *Supportive Care in Cancer* (29,30).

Hesketh y cols. publican su ensayo clínico aleatorizado en 2014 incluyendo 694 pacientes en tratamiento con esquemas altamente emetógenos basados en cisplatino a los que se administró la combinación de netupitant a tres dosis diferentes (100 mg, 200 mg y 300 mg) + palonosetrón 0,5 mg VO en día 1, comparando con aquellos pacientes a los que se administró palonosetrón 0,5 mg en exclusiva; los pacientes de ambos brazos recibían además dexametasona los días 1 a 4. Todas las dosis de netupitant fueron superiores al tratamiento estándar con palonosetrón y se observó un mayor beneficio con dosis de netupitant 300 mg para todos los objetivos secundarios (no emesis ni náuseas significativas ni en la fase aguda, ni en la fase retardada ni en el conjunto de ambas). La dosis de netupitant de 300 mg presentó además un buen perfil de efectos adversos, comparable al brazo de palonosetrón en monoterapia.

En 2018 Zhang y cols. publican en *Annals Oncology* su ensayo clínico de no inferioridad de netupitant-palonosetrón en día 1 vs. aprepitant-granisetron en días 1 a 3, estableciendo como objetivo principal del estudio la ausencia de emesis y del uso de medicación de rescate en los 5 días posteriores al tratamiento quimioterápico. En este trabajo se aleatorizaron 828 pacientes y se obtuvieron resultados positivos para el objetivo primario de no inferioridad, con similares tasas de control de la emesis y un perfil de seguridad similar entre ambos esquemas (ausencia de emesis en el 75 % de los pacientes del brazo de netupitant-palonosetrón vs. 74 % del brazo de aprepitant-granisetron) (31).

EL FUTURO DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT₃: NUEVAS FORMULACIONES

Desde su desarrollo en la década de 1990 los antagonistas 5-HT₃ de primera generación (ondansetrón, granisetron) han tenido la semivida de eliminación corta como una de las principales limitaciones en su uso, con una efectividad limitada en el control de la emesis tardía.

En los últimos años ha surgido un interés en optimizar esta semivida de eliminación y potenciar la integración de los setrones en la fase tardía de la emesis, existiendo actualmente dos formulaciones de liberación retardada: GTDS (transdérmica) y GERSC (subcutánea) (32).

La formulación transdérmica GTDS es equivalente a una dosis de 2 mg de granisetron oral y se alcanza la concentración plasmática máxima a las 48 h de la colocación del parche y continúa su efecto en las siguientes 120 h (33).

En nuestro medio existe una formulación de granisetron transdérmico en forma de parche transdérmico de 52 cm² que contiene 34,3 mg de granisetron y libera 3,1 mg del fármaco cada 24 horas, SANCUSO 3,1 mg/24 h[®]. El fármaco se coloca de 24 a 48 horas antes de la quimioterapia y se debe quitar una vez transcurridas al menos 24 horas tras completar el ciclo, aunque se puede llevar hasta 7 días, dependiendo de la duración del régimen de quimioterapia. Esta formulación transdérmica se posiciona como una alternativa interesante de tratamiento en aquellos pacientes con limitada adherencia terapéutica o mala disponibilidad de la vía oral, si bien precisa ser administrado 24-48 h antes del tratamiento oncoespecífico y esto puede llevar a una sobreexposición al fármaco en el caso de retrasos del tratamiento (34).

La formulación subcutánea GERSC se ha desarrollado en los últimos años intentando optimizar el intervalo existente entre la concentración plasmática máxima y la semivida de eliminación del fármaco, buscando un menor tiempo de latencia con un efecto similar en el control de la emesis tardía. Esta formulación subcutánea presenta un fenómeno de liberación bifásico, con una concentración máxima del fármaco a las 24 h que permite ser administrado hasta 30 minutos antes del tratamiento oncológico, así como una semivida de eliminación de 24-36 h (35). La eficacia de esta formulación ha sido demostrada en dos ensayos clínicos comparativos con palonosetrón como brazo control, diseñados como ensayos de no inferioridad con resultados positivos para el objetivo primario del estudio (no inferioridad en el control de la emesis tanto aguda como diferida) aunque sin demostrar superioridad de las nuevas formulaciones (35,36). En la tabla III se presenta un resumen gráfico.

Desde el punto de vista farmacológico una de las principales fortalezas de los antagonistas 5-HT₃ es su perfil de seguridad, considerándose clásicamente fármacos bien tolerados y con efectos adversos comunes identificables y, en su mayoría, tratables. Los efectos adversos clásicos que han sido reportados con mayor frecuencia en los diferentes ensayos clínicos son la cefalea (0-24 % en función del fármaco y la formulación) y el estreñimiento (0-14 %), que continúan siendo los efectos adversos principales con las nuevas formulaciones. En el ensayo clínico MAGIC (fase III), el estreñimiento fue el efecto adverso más frecuente, con una incidencia del 22 % en el grupo de GERSC y del 15 % en el grupo de ondansetrón, con la cefalea como segundo efecto adverso más frecuente y con una mayor incidencia en el grupo de ondansetrón (12 % vs. 18 %) (36). Del mismo modo la formulación transdérmica de ondansetrón ha demostrado en su ensayo clínico fase III una mayor incidencia de estreñimiento cuando se compara con la formulación IV (7 % vs. 3 %) y una menor incidencia de cefalea (0 % vs. 3 %) (33). La incidencia de estos efectos adversos difiere en función de la presentación y la vía de administración, siendo comparable entre los diferentes antagonistas (37,38).

TABLA III
NUEVAS FORMULACIONES ANTI-5-HT3

	<i>Formulación</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
GTDS	Transdérmica	1. Ausencia de vía oral 2. Mayores semividas de eliminación	1. Planificación 24-48 h antes 2. Problemas con el parche
GERSC	Subcutánea	1. Ausencia de vía oral 2. Mayor rapidez de acción	1. Reacciones adversas locales

SITUACIÓN ACTUAL: GUÍAS CLÍNICAS DE TRATAMIENTO

El desarrollo de los fármacos inhibidores del receptor de serotonina que hemos ido desplegando a lo largo del presente capítulo ha sido recogido en las diferentes guías clínicas (ASCO, MASSC/ESMO) con el objetivo de incorporarlo a la práctica clínica habitual. En estas guías se estratifican los esquemas de tratamiento en función de su riesgo emetógeno, considerando los esquemas de alto riesgo emetógeno como aquellos esquemas que incluyen cisplatino, dosis altas de antraciclinas o asociación de fármacos de moderado riesgo emetógeno.

A continuación, resumiremos las directrices de las principales guías clínicas de manejo de fármacos antieméticos.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO) 2017 (39)

Alto riesgo emetógeno:

- Para los pacientes adultos que son tratados con cisplatino y otros agentes quimioterápicos de alto riesgo emético se recomienda un régimen de cuatro fármacos: un antagonista de los receptores NK1, un antagonista del receptor 5-HT3, dexametasona y olanzapina. Deben continuar con dexametasona y olanzapina durante los días 2-4.
- Para los pacientes adultos que son tratados con una antraciclina en combinación con ciclofosfamida (AC) se deben ofrecer una combinación de cuatro fármacos: un antagonista de los receptores NK1, un antagonista del receptor 5-HT3, dexametasona y olanzapina. Dexametasona y olanzapina deben continuar en los días 2 a 4.

Moderado riesgo emetógeno:

- Para los pacientes tratados con carboplatino con un AUC > 4 se recomienda un régimen de tres fármacos: un antagonista de los receptores NK1, un antagonista del receptor 5-HT3 y dexametasona.
- Para los pacientes tratados con QME (excluido carboplatino con un AUC > 4) se recomienda un régimen de dos fármacos: un antagonista del receptor 5-HT3 (día 1) y dexametasona (día 1).
- Pacientes que son tratados con QME que causa vómitos tardíos se recomienda administrar dexametasona los días 2 y 3.

MULTINATIONAL ASSOCIATION OF SUPPORTIVE CARE IN CANCER (MASCC) Y EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) 2016 (40)

Alto riesgo emetógeno:

- *Pacientes adultos que son tratados con cisplatino:* se recomienda un régimen de tres fármacos que incluya dosis únicas de antagonista de receptor 5-HT3, dexametasona y un antagonista de los receptores NK1 (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant).
- *Pacientes con cáncer de mama tratados con AC:* se recomienda un régimen de tres fármacos que incluya dosis únicas de antagonista de receptor 5-HT3, dexametasona y un antagonista de los receptores NK1 (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant).
- *Pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (no cisplatino y no AC):* se recomienda un régimen de tres fármacos que incluya dosis únicas de antagonista de receptor 5-HT3, dexametasona y un antagonista de los receptores NK1.

Moderado riesgo emetógeno:

- Para la prevención de las náuseas agudas en QME recomiendan un régimen con dosis únicas de antagonista de receptor 5-HT3 y dexametasona.
- Si la quimioterapia recibida causa vómitos tardíos se recomienda administrar dexametasona en los días 2 y 3.
- En pacientes tratados con carboplatino se recomienda un régimen de tres fármacos: un antagonista de los receptores NK1, un antagonista del receptor 5-HT3 y dexametasona, administrados el día 1 (exceptuando si el antagonista de los receptores NK1 es el aprepitant).

CONCLUSIONES

- La emesis por quimioterapia se ha constituido históricamente como uno de los principales problemas del tratamiento oncoespecífico, antaño limitante de dosis y con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.
- En los últimos 20 años el desarrollo de diferentes familias de fármacos ha permitido defi-

nir estrategias de prevención que han tenido un gran impacto y han contribuido en gran medida a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, logrando que en la actualidad la emesis por quimioterapia sea rara vez motivo de limitación de dosis y/o discontinuación del tratamiento oncológico.

- Los antagonistas del receptor serotoninérgico son fármacos muy efectivos para el control de la emesis, con un buen perfil de seguridad, lo que ha llevado en los últimos años al desarrollo de nuevas formulaciones que intentan optimizar en mayor medida los resultados clínicos.
- En la actualidad los fármacos inhibidores del receptor de serotonina están incluidos en todas las guías de práctica clínica en nuestro medio (ESMO 2016, ASCO 2017) para esquemas de riesgo emetógeno moderado y alto, y siguen siendo la piedra angular del tratamiento antiemético del paciente oncológico por lo que están incorporados en los protocolos hospitalarios de práctica clínica diaria en todos los servicios de oncología de nuestro país.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Pilar Zamora Auñón
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
P.º de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: zamorapilar@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Gines Rubio J, Sánchez Pedroche A. Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. Recomendaciones actuales. *Farm Hosp* 2000;24:187-214.
2. Morran C, et al. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomised trial of antiemetics. *Br Med J* 1979;1:1323-4.
3. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer* 1989;64(5):1117-22.
4. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100(10):2261-8.
5. American Society of Clinical Oncology. ASCO 50th anniversary poll names the top 5 advances from the past 50 years. September 17, 2014.
6. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008
7. Leibundgut U, Lancranjan I. First results with ICS 205-930 (5-HT₃ receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1987.
8. Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N, et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322:816-21.
9. De Mulder PH, Seynaeve C, Vermorken JB, van Liessum PA, Mols-Jevdevic S, Allman EL, et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study. *Ann Intern Med* 1990;113(11):834-40.
10. Navari R, Gandara D, Hesketh P, Hall S, Mailliard J, Ritter H, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1242-8.
11. Hesketh P, Navari R, Grote T, Gralla R, Hainsworth J, Kris M, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2242-9.
12. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016;374(14):1356-67.
13. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14(10):1570-7.
14. Niesler B, Kapeller J, Hammer C, Rappold G. Serotonin type 3 receptor genes: HTR3A, B, C, D, E. *Pharmacogenomics* 2008;9:501-4.
15. Ho KY, Gan TJ. Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:606-11.
16. Stoltz R, Cyong JC, Shah A, Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2004;44:520-31.
17. Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M, Dwiprahasto I, Nortier JW, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm* 2011;33(1):33-43.
18. Ward MB, Kotasek D, McKinnon RA. Investigation of HTR3C mutations for association with 5HT₃ receptor antagonist antiemetic efficacy. *Pharmacogenomics* 2008;9:1027-33.
19. Fasching PA, Kollmannsberger B, Strissel PL, Niesler B, Engel J, Kreis H, et al. Polymorphisms in the novel serotonin receptor subunit gene HTR3C show different risks for acute chemotherapy-induced vomiting after anthracycline chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1079-86.
20. Candiotti KA. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? *J Symp Pharmacogenomics* 2005;102(3):543-9.
21. Hsu YC, Chen CY, Tam KW, Hsu CY. Effectiveness of palonosetron versus granisetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(11):1597-609.
22. Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH, Schmol HJ. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007;15(9):1023-33.
23. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, Inoue K, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):115-24.
24. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized

- trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441-9.
25. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al.; 99-04 Palonosetron Study Group. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98(11):2473-82.
 26. Popovic M, Warr DG, Deangelis C, Tsao M, Chan KK, Poon M, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1685-97.
 27. Chow R, Warr DG, Navari RM, Tsao M, Popovic M, Chiu L, et al. Should palonosetron be a preferred 5-HT₃ receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting? An updated systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018;26(8):2519-49.
 28. Hsu YC, Chen CY, Tam KW, Hsu CY. Effectiveness of palonosetron versus granisetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(11):1597-609.
 29. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340-6.
 30. Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C, et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer* 2017;25(4):1127-35.
 31. Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018;29(2):452-8.
 32. Gilmore J, D'Amato S, Griffith N, Schwartzberg L. Recent advances in antiemetics: new formulations of 5HT₃-receptor antagonists. *Cancer Manag Res* 2018;10:1827-57.
 33. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, Howell JD, Grunberg SM; Sancuso Study Group. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011;19(10):1609-17.
 34. Raftopoulos H, Cooper W, O'Boyle E, Gabrail N, Boccia R, Gralla RJ. Comparison of an extended-release formulation of granisetron (APF530) versus palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately or highly emetogenic chemotherapy: results of a prospective, randomized, double-blind, noninferiority phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2015;23(3):723-32.
 35. Raftopoulos H, Boccia R, Cooper W, O'Boyle E, Gralla RJ. Slow-release granisetron (APF530) versus palonosetron for chemotherapy-induced nausea/vomiting: analysis by American Society of Clinical Oncology emetogenicity criteria. *Future Oncol* 2015;11(18):2541-51.
 36. Schnadig ID, Agajanian R, Dakhil C, Gabrail NY, Smith RE Jr, Taylor C, et al. APF530 (granisetron injection extended-release) in a three-drug regimen for delayed CINV in highly emetogenic chemotherapy. *Future Oncol* 2016;12(12):1469-81.
 37. Aapro M. Granisetron: an update on its clinical use in the management of nausea and vomiting. *Oncologist* 2004;9(6):673-86.
 38. De Leon A. Palonosetron (Aloxi): a second-generation 5-HT₃ receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc (Bay Univ Med Cent)* 2006;19(4):413-6.
 39. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240-61.
 40. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al.; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v119-v133.