

# Emesis y quimioterapia. Más allá de los setrones y los antagonistas del receptor NK1

SOLEDAD CAMESELLE, PAULA SAMPEDRO DOMARCO, LUCÍA RONCERO SÁNCHEZ, JESÚS GARCÍA MATA, JESÚS GARCÍA GÓMEZ

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Orense. Orense*

## RESUMEN

La dexametasona es un fármaco eficaz en la profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Debe formar parte de los regímenes antieméticos para quimioterapia del alto y moderado potencial emético; en monoterapia puede ser utilizada en la profilaxis de quimioterapia de bajo potencial emético. En regímenes de quimioterapia de moderado potencial emético es posible reducir la dosis total de dexametasona sin perder eficacia antiemética.

Olanzapina se ha demostrado como un fármaco eficaz en la profilaxis de regímenes de quimioterapia de alto potencial emético y debe ser de primera elección en el tratamiento de la emesis imprevista a pesar de profilaxis en el caso de que no fuese parte de la combinación antiemética administrada en profilaxis.

Los agentes antidopaminérgicos pueden ser fármacos de uso en la emesis imprevista a pesar de profilaxis. Investigaciones futuras deberán definir el papel de amisulprida.

Las benzodiazepinas pueden ser de utilidad en el control de la emesis anticipatoria.

**PALABRAS CLAVE:** Emesis inducida por quimioterapia. Dexametasona. Corticoides. Metoclopramida. Antagonistas del receptor de dopamina. Olanzapina. Benzodiazepinas.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia antineoplásica consideran que las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NaVIQ) son el efecto adverso que tiene un mayor impacto en su calidad de vida. Las NaVIQ pueden condicionar o reducir el apeti-

## ABSTRACT

*Dexamethasone is an effective drug for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. It should be part of the antiemetic treatment for highly and moderately emetogenic chemotherapy, in monotherapy it can be used in the prophylaxis for low emetogenic chemotherapy. In moderately emetogenic chemotherapy, it is possible to reduce the total dose of dexamethasone without losing antiemetic efficacy.*

*Olanzapine has been shown to be an effective drug in the prophylaxis for highly emetogenic chemotherapy should be the first choice in the treatment of breakthrough emesis if it was not part of the antiemetic combination administered in prophylaxis.*

*Antidopaminergic agents may be drugs of use in breakthrough emesis. Future research should define the role of amisulpride.*

*Benzodiazepines may be useful in controlling anticipatory emesis.*

**KEYWORDS:** *Chemotherapy induced emesis. Dexamethasone. Corticosteroids. Metoclopramide. Dopamine-receptor antagonist. Olanzapine. Benzodiazepines.*

to, provocar malnutrición y ser causa de deshidratación. Si persisten en el tiempo, pueden causar importantes alteraciones metabólicas.

El control inadecuado de las NaVIQ puede ser causa de reducciones de dosis de los fármacos quimioterápicos o incluso del abandono del tratamiento antineoplásico (1).

Aproximadamente el 40 % de los pacientes cáncer presentan episodios eméticos relacionados con la quimioterapia (2).

Las NaVIQ se encuentran entre las 10 consecuencias adversas de la quimioterapia, evitables en los pacientes oncológicos, y que suelen precisar cuidados médicos urgentes. Se ha confirmado que para pacientes que reciben quimioterapia de alto potencial emético la incidencia de NaVIQ y necesidades de atención médica urgente evitable son un 50 % más altas que para pacientes que reciben quimioterapia de moderado o bajo potencial emético (3).

La emesis inducida por quimioterapia (EIQ) puede clasificarse en 5 categorías, según su tiempo de aparición en relación al ciclo de quimioterapia o de cómo haya sido la respuesta de los pacientes a la profilaxis antiemética previamente recibida.

- *Emesis aguda*: ocurre dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de la quimioterapia, con un pico máximo tras la 5.<sup>a</sup>-6.<sup>a</sup> hora.
- *Emesis diferida*: ocurre desde las 24 horas y hasta las 120 horas (días 2-5) tras el inicio de la quimioterapia.
- *Emesis anticipatoria*: ocurre antes de recibir un ciclo de quimioterapia. Es una respuesta condicionada por la aparición de náuseas y vómitos con el ciclo previo.
- *Emesis imprevista*: ocurre a pesar de un tratamiento antiemético profiláctico adecuado.
- *Emesis refractaria*: aparición de episodios eméticos en ciclos posteriores, excluida la emesis anticipatoria (4).

El mecanismo de producción de las náuseas y vómitos es un proceso multifactorial que implica diferentes vías de señalización en el tubo digestivo y en el sistema nervioso. Los neurotransmisores y sus respectivos receptores principalmente implicados incluyen la serotonina, la sustancia P y el receptor de neurokinina-1 y la dopamina (5).

Los fármacos antieméticos utilizados en profilaxis y tratamiento de las NaVIQ pueden dividirse en 4 categorías:

- Antagonistas del receptor de serotonina.
- Antagonistas del receptor de neurokinina.
- Corticoides.
- Antagonistas del receptor de dopamina y fármacos dirigidos a múltiples receptores (6).

En este artículo revisaremos el papel de los corticoides, antagonistas del receptor de dopamina, y otros fármacos en la profilaxis y tratamiento de las NaVIQ.

## CORTICOIDES

Los glucocorticoides sintéticos han sido desarrollados a partir de modificaciones químicas realizadas sobre la estructura de la molécula de cortisol. Entre los más em-

pleados se encuentran la prednisona, la metilprednisolona y la dexametasona, que muestran diferencias en relación con la potencia de acción y la duración de su efecto.

En este sentido, la dexametasona ha demostrado ser el que tiene un mayor potencial antiinflamatorio, así como un mayor tiempo de acción (8-36 horas). A pesar de que no se han realizado comparaciones entre ellos, la dexametasona es, probablemente por estas características, el más utilizado para la prevención de las náuseas y vómitos tras la quimioterapia (7).

## MECANISMO DE ACCIÓN

A día de hoy se postulan diversos mecanismos por los que el cortisol contribuiría a un efecto antiemético en el cuerpo humano:

- Efecto antiinflamatorio: la interacción con el receptor esteroideo reduciría la expresión de numerosas citoquinas proinflamatorias incluyendo prostaglandinas y otros eicosanoides, lo cual ha demostrado un efecto antiemético (8).
- Bloqueo de receptores alfa-2-adrenérgicos a nivel del sistema nervioso central, reduciría la aparición de náuseas y vómitos.
- Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal: se ha demostrado una marcada disminución del cortisol sérico tras la administración de quimioterapia que puede favorecer la aparición de náuseas o vómitos. Por ello, la administración de ACTH y glucocorticoides ha demostrado ser eficaz para la reducción y prevención de la emesis tras la administración de quimioterapia (9).
- Inhibición de la expresión celular de los receptores de serotonina y de la liberación de la serotonina (10).

## EFICACIA

Los corticoides son fármacos recomendados por las guías de práctica clínica para su uso en regímenes de profilaxis antiemética para quimioterapia de alto y de moderado potencial emético. En monoterapia se pueden utilizar en profilaxis de quimioterapia de bajo potencial emético (11-13).

El grupo italiano para la investigación en antieméticos investigó la dosis de dexametasona más adecuada para profilaxis de la emesis aguda mediante 2 estudios comparativos y con distribución aleatoria de los pacientes.

El primer estudio evaluó la eficacia de ondansetrón (8 mg) con dexametasona a distintas dosis en el control de la emesis tras la administración de cisplatino. Del total de los 530 pacientes evaluados, 133 pacientes recibieron dosis de 4 mg de dexametasona, 136 de 8 mg, 130 de 12 mg y 131 pacientes dosis de 20 mg.

La protección completa contra los vómitos fue significativamente superior en los pacientes que recibieron 20 mg de dexametasona frente a los que recibieron 4 y 8 mg de dexametasona ( $p < 0,005$ ). Frente a la dosis de 12 mg, la dosis de 20 mg obtuvo una superior protección completa, pero sin alcanzar la significación estadística (14).

El segundo estudio evaluó diferentes dosis de dexametasona combinadas con un inhibidor de 5-HT<sub>3</sub> para prevenir la emesis aguda por antraciclina, carboplatino y ciclofosfamida. Se asignaron 585 pacientes a recibir uno de los siguientes regímenes de dexametasona en combinación con ondansetrón 8 mg: a) dexametasona 8 mg IV antes de la quimioterapia más 4 mg por vía oral cada 6 horas en cuatro dosis; b) una dosis única de 24 mg IV antes de la quimioterapia; y c) una dosis única de 8 mg IV antes de la quimioterapia. Todos los pacientes recibieron del día 2 al 5 dexametasona oral 4 mg dos veces al día. La tasa de protección completa contra los vómitos agudos y las náuseas no fue significativamente diferente entre los tres grupos. Por este motivo se consideró de elección una dosis única de 8 mg de dexametasona antes de la quimioterapia (15).

Ioannidis y cols. realizaron un metaanálisis de 32 estudios que incluyó 5 613 pacientes con diferentes tipos de neoplasias, y evaluaron el uso de dexametasona a dosis de 8 a 100 mg para el control de la emesis aguda y retardada tras la administración de regímenes de quimioterapia alto y moderado potencial emético.

La dosis media de dexametasona fue de 56 mg, aunque en el 50 % de los estudios la dosis fue de 20 mg. El uso de dexametasona aumentó hasta un 30 % la probabilidad de no vomitar durante las primeras 24 horas y hasta un 25 % durante el periodo de 24 a 120 horas (16).

Sin embargo, la dexametasona no está exenta de efectos secundarios. La aparición de nuevos fármacos para el control de la emesis por quimioterapia ha dado lugar a distintas publicaciones que evaluaron la posibilidad de reducir la dosis de dexametasona sin producir un detrimento en la eficacia. Un metaanálisis reciente basado en datos individuales de pacientes de 5 estudios ( $n = 1 194$ ) evaluó la no inferioridad de un régimen de dexametasona de un día (Dex 1) frente a 3 días (Dex 3) en combinación con palonosetrón (0,25 mg) en pacientes tratados con quimioterapia de moderado potencial emético o antraciclina y ciclofosfamida. La no-inferioridad se demostraría si el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de la diferencia de respuesta entre los tratamientos es mayor a -8 %.

La diferencia de respuesta entre Dex 1 frente a Dex 3 fue de -1,5 % (IC 95 %-7,1 %-4 %). La diferencia de respuesta para la fase aguda fue de 0,4 % (IC 95 %-3,4 %-4,2 %), para la fase diferida fue de -2,3 % IC 95% (-7,4 %-2,9 %).

Los autores concluyen que regímenes antieméticos de 1 día de dexametasona no resultan en una pérdida significativa de control antiemético global frente a regímenes de 3 días cuando se combinan con palonosetrón (17).

A destacar que en el periodo diferido se comunica una mayor incidencia de náuseas con dexametasona 1 día.

Un grupo de investigadores italianos liderados por Celio realizaron un estudio abierto, comparativo y multicéntrico que incluyó pacientes que recibieron quimioterapia de alto potencial emético, basada en cisplatino. El objetivo del estudio fue analizar la eficacia antiemética en respuestas completas en el periodo global de dexametasona día 1 frente a dexametasona días 1-3 a dosis bajas frente a la dosis convencional de dexametasona días 1-4, combinadas con netupitant y palonosetrón. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de la diferencia de respuestas completas debía ser mayor a -15 % para considerar los regímenes experimentales no inferiores al régimen convencional.

Se reclutaron 228 pacientes, 76 pacientes por cada brazo de tratamiento. La tasa de respuestas fue similar entre los tres brazos de tratamiento, el intervalo de confianza del 95% fue de -12,3 %-15 % para cada una de las comparaciones realizadas. Los autores concluyen que la combinación de netupitant, palonosetrón, dexametasona en el día 1 tienen la misma eficacia en el control de NAVIQ que regímenes antieméticos que prolongan el uso de dexametasona 3 o 4 días (18).

Van Der Vorst y cols. publicaron los resultados de un estudio abierto, multicéntrico y de distribución aleatoria de pacientes sometidos a quimioterapia de moderado potencial emético. El objetivo principal del ensayo fue la tasa de control completo (no náuseas, no vómitos, no medicación de rescate) en el periodo diferido. El margen de no inferioridad se consideró en una diferencia de 20 %.

Los brazos de tratamiento fueron ondansetrón día 1 y dexametasona días 1-3 (60 pacientes), palonosetrón día 1 y dexametasona día 1 (63 pacientes), ondansetrón día 1, dexametasona día 1 y metoclopramida días 2-3 (66 pacientes). Se incluyeron 230 pacientes de los que 42 no completaron el estudio; el análisis final se hace con 189 pacientes. La tasa de control total en el periodo diferido fue de 50 %, 55,6 % y 56,1 %, respectivamente. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de las diferencias fue del -12 % y del -11,3 %, cumpliéndose el criterio de no inferioridad (19).

Estos dos trabajos consiguen su objetivo principal, pero en ninguno de los dos se argumenta el porqué de situar el umbral de no inferioridad de la diferencia de respuestas en -15 y -20 por lo que la elección puede ser interpretada como arbitraria y restar consistencia a las conclusiones.

#### EFICACIA EN POBLACIÓN ANCIANA

La población anciana supone más del 60 % de los pacientes con cáncer. Son pacientes complejos por presentar múltiples comorbilidades, la polifarmacia y el difícil manejo de la toxicidad. Por todo ello, es necesario mini-

mizar los efectos secundarios derivados tanto de los tratamientos citotóxicos como de los fármacos empleados para la prevención de las náuseas y vómitos (20).

Un estudio de brazo único evaluó la interrupción de la dexametasona profiláctica mediante un descenso gradual de la dosis en pacientes mayores de 70 años con cáncer en curso de quimioterapia moderadamente emetógena. Se incluyeron 40 pacientes mayores de 70 años intervenidos de un cáncer de colon estadio II y III, pendientes de iniciar tratamiento adyuvante con FOLFOX. Todos los pacientes recibieron una dosis única de dexametasona 8 mg y palonosetrón 0,25 mg el día 1 del ciclo 1. En función de la tolerancia al tratamiento, se procedió a un descenso progresivo de 2 mg de dexametasona cada ciclo hasta su suspensión. Un 73 % de los pacientes pudieron interrumpir la dexametasona manteniendo un control completo de las náuseas. Paralelamente, se realizó un análisis farmacocinético que evidenció niveles séricos de dexametasona superiores a los presentes en la población más joven, lo cual apoyaría el empleo de dosis reducidas en la población anciana (21).

#### EFICACIA EN REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON INMUNOTERAPIA

El empleo de corticoides asociado con inmunoterapia puede ser debido a tres circunstancias (22):

- *Tratamiento de enfermedades autoinmunes sincrónicas*: un análisis evaluó la supervivencia de pacientes con CPNCP a tratamiento con inmunoterapia y toma crónica de corticoides por enfermedades autoinmunes previas. La supervivencia fue no inferior al resto de la población.
- *Control de efectos adversos inmunomediados*: la presencia de efectos adversos se ha relacionado con una mayor tasa de respuestas. El empleo de corticoides para su control no ha demostrado disminuir su eficacia (23).
- *Profilaxis antiemética* por el empleo de regímenes de quimioterapia de alto y moderado potencial emético (24).

En los últimos años se han desarrollado regímenes de tratamiento que combinan quimioterapia de alto o moderado potencial emético con inmunoterapia. Estos regímenes usan habitualmente dexametasona para el control de la emesis aguda y retardada. Hasta en el 40 % de los estudios de tratamientos con inmunoterapia, la toma de corticoides constituye un criterio de exclusión por la posible reducción de eficacia del tratamiento con los inmunoterápicos (25).

A falta de datos concluyentes en contra, la guía de profilaxis antiemética de ASCO recientemente actualizada recomienda no modificar la dosis de corticoides ni el número de días de tratamiento considerando el potencial emético de la quimioterapia de combinación que recibirá el paciente (11).

#### EFFECTOS ADVERSOS

En general se ha descrito una buena tolerancia a la profilaxis antiemética con dexametasona. Un estudio prospectivo de 2006 (26), que incluyó 60 pacientes que recibieron profilaxis con antagonistas de la serotonina y dexametasona, detectó en la semana posterior al tratamiento insomnio, dispepsia, ansiedad, aumento de apetito y peso. Un 15 % de los pacientes refirieron aparición de acné. Un 27 % de los pacientes no indicaron ningún síntoma o síntomas leves.

Un grupo de investigadores en Corea del Sur han realizado un estudio multicéntrico con 350 pacientes sometidos a quimioterapia (27). Se detectó supresión adrenal en un 16 % de los individuos que recibieron dexametasona en profilaxis antiemética, confirmado mediante un test de estimulación con ACTH, al tercer o sexto mes del inicio de la quimioterapia.

Este efecto se asociaba significativamente a aquellos pacientes en los que también se había utilizado acetato de megestrol.

En otro artículo se describieron los efectos de la profilaxis con dexametasona en relación con los niveles de glucosa de 77 pacientes no diabéticos. El 58,4 % desarrolló resistencia a la insulina y el 22,1 % diabetes al tercer o sexto mes. La dosis total de dexametasona recibida aumentaba el riesgo de desarrollar la diabetes (28).

En la tabla I se recogen las dosis de dexametasona recomendadas en profilaxis antiemética.

#### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE DOPAMINA Y FÁRMACOS QUE SE DIRIGEN A MÚLTIPLES RECEPTORES

El área postrema, zona gatillo quimiorreceptora y el núcleo del haz solitario tienen una alta concentración de receptores para diferentes neurotransmisores entre los que se incluyen serotonina, dopamina, neurokinina-1, acetil-colina, histamina y opioides (29).

La mayoría de los agentes antidopaminérgicos no son selectivos, actúan en más de una localización (30). Tres clases de antagonistas del receptor de dopamina pueden ser utilizados en el tratamiento de pacientes con náuseas y vómitos: fenotiazinas, butirofenonas y benzamidas.

- *Fenotiazinas*: son fármacos antagonistas del receptor dopaminérgico D2. Pueden ser piperacínicas (proclorperazina, tietilperazina) con una mayor capacidad antiemética o alifáticas (clorpromacina). Proclorperazina es una fenotiazina usada como antipsicótico. Además de bloquear receptores D2, tiene actividad antiadrenérgica (bloquea receptores alfa1) y anticolinérgica. La dosis habitual es de 5-10 mg cada 6-8 horas. Los efectos secundarios más frecuentes son sedación y síntomas extrapiramidales (30,31).
- *Butirofenonas*: son fármacos neurolépticos con mayor efecto sedante que las fenotiazinas.

TABLA I  
DEXAMETASONA EN PROFILAXIS ANTIEMÉTICA. DOSIS RECOMENDADAS

Guía	Emesis aguda (0-24 h)	Emesis diferida (24-120 h)
<i>Quimioterapia de alto potencial emético. Cisplatino</i>		
MASCC	20 mg	8 mg/12 h días 2-4
	12 mg con aprepitant/fosaprepitant	8 mg/24 h días 2-3
ASCO	12 mg con aprepitant	8 mg/24 h días 2-4
	12 mg con fosaprepitant	8 mg día 2, 8 mg/12 h días 3-4
	12 mg con netupitant	8 mg/24 h días 2-4
	20 mg con rolapitant	8 mg/12 h días 2-4
NCCN	12 mg	8 mg/24 h días 2-4
<i>Quimioterapia de alto potencial emético. Antraciclina-ciclofosfamida</i>		
MASCC	20 mg	8 mg/12 h días 2-3 o aprepitant
	12 mg con aprepitant/fosaprepitant	No
ASCO	12 mg con aprepitant	No
	12 mg con fosaprepitant	No
	12 mg con netupitant	No
	20 mg con rolapitant	No
<i>Quimioterapia de moderado potencial emético</i>		
MASCC	8 mg	8 mg/24 h días 2-3
ASCO	8 mg	8 mg/24 h días 2-3 o No
NCCN	12 mg	8 mg/24 h días 2-3
<i>Quimioterapia de bajo potencial emético</i>		
MASCC	4-8 mg	No
ASCO	8 mg	No
NCCN	8-12 mg	No

- *Droperidol*: tiene una vida media corta; la dosis recomendada es de 0,6-2,5 mg IM.
- *Haloperidol*: fármaco que tiene vida media larga y variable (12-35 horas). Es metabolizado parcialmente en el hígado a través del citocromo p450.

Los efectos secundarios más frecuentes incluyen: sedación, reacciones extrapiramidales, hipotensión, distonía, y aumento del intervalo QTc (31,32).

- *Benzamidas*: son fármacos derivados del ácido benzoico.
- *Metoclopramida*: es un antagonista dopaminérgico de vida media corta. Tiene una rápida absorción vía oral, con una biodisponibilidad del

65-95 % a los 60 minutos. La vida media es de 4-6 horas y la principal ruta de eliminación es urinaria. La dosis óptima como antiemético es de 25-50 mg. La metoclopramida a dosis más altas actúa, además, como antagonista de la serotonina. Se ha demostrado que metoclopramida tiene actividad procinética sobre esófago, estómago, intestino delgado, a través de efecto colinérgico y agonista serotoninérgico sobre 5-HT<sub>4</sub>, que contribuiría a su efecto antiemético (30,31). No provoca sedación, pero su utilidad antiemética se ve limitada por la presencia de reacciones extrapiramidales o de acatisia dosis-dependiente (33).

- *Amisulprida*: es otra benzamida con alta afinidad por los receptores D2 y D3 de la dopamina. Tiene una larga historia de uso como antipsicótico. Ha mostrado actividad en la profilaxis de NAViQ y sobre todo en el control de las náuseas. Entre sus eventos adversos destacan insomnio, aumento de prolactina, reacciones extrapiramidales y, raras veces, aumento del intervalo QTc (a dosis altas) (6,30,34).
- *Olanzapina*: es un fármaco antipsicótico que pertenece a la clase de las tiobenzodiazepinas. Bloquea los receptores de múltiples neurotransmisores: dopamina (D1, D2, D3, D4), serotonina (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>), catecolaminas (alfa1), acetilcolina (muscarínicos) e histamina (H1). Tiene mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos. Se indica en el tratamiento del *delirium* y de la esquizofrenia. Los efectos adversos incluyen sedación, ganancia ponderal e hiperglucemia (35). Olanzapina ha sido evaluada como antiemético para la profilaxis de NAViQ en diversos estudios comparativos y metaanálisis.

Mizukami y cols. dirigieron un estudio prospectivo, controlado, doble ciego y con distribución aleatoria de los pacientes. Se incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia de alto o moderado potencial emético. Todos los pacientes recibieron en profilaxis triple terapia (antagonistas de serotonina, antagonistas de neurokinina-1 y dexametasona); posteriormente se distribuyeron a recibir 5 mg de olanzapina o bien placebo. La medida de eficacia fue el porcentaje control completo, ausencia de náuseas y de vómitos y no necesidad de medicación de rescate en el intervalo 0-120 horas.

Incluyeron 22 pacientes por cada brazo de tratamiento. Los pacientes que recibieron olanzapina tuvieron una tasa de control completo del 59 % frente al 23 % en el brazo de placebo; la diferencia observada alcanzó la significación estadística ( $p = 0,031$ ). No se describieron efectos adversos graves asociados a la medicación, excepto un caso de sedación, letargia que provocó la salida del paciente del estudio (36).

Navari y cols., en otro estudio prospectivo, incluyeron pacientes que recibieron poliquimioterapia de alto potencial emético, y los distribuyeron de forma aleatoria a recibir en profilaxis primaria palonosetrón 0,25 mg día 1, dexametasona 12 mg día 1, 8 mg días 2-4 y aprepitant 125 mg día 1, 80 mg días 2-3 o bien palonosetrón 0,25 mg día 1, dexametasona 20 mg día 1 y olanzapina 10 mg día 1-4. La medida de eficacia considerada fue la tasa de respuestas completas (no vómitos, no medicación de rescate) obtenidas.

Se registraron 251 pacientes, de los que se incluyeron para análisis 247. Ciento veintitrés pacientes recibieron profilaxis con olanzapina. La tasa de respuestas completas fue del 77 % para el grupo de pacientes que recibió

olanzapina y del 73 % para el grupo de pacientes que recibió aprepitant.

La tasa de control de náuseas fue del 69 % para el grupo de pacientes que recibió olanzapina y del 38 % para el grupo de pacientes que recibieron aprepitant. No se describieron eventos adversos de grado 3-4. Los eventos adversos registrados fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

Los autores concluyen que la profilaxis con palonosetrón, dexametasona y olanzapina es equivalente a palonosetrón, dexametasona y aprepitant en control de vómitos y es mejor en el control de náuseas (37).

En 2016, Navari y cols. publicaron un estudio en pacientes sometidos a quimioterapia de alto potencial emético que analizaba la eficacia de añadir olanzapina a la triple combinación de anti-HT<sub>3</sub>, dexametasona e inhibidor de neurokinina-1. Olanzapina a la dosis de 10 mg al día, durante 4 días, aumentó la tasa de control emético en el periodo agudo, diferido y global. Aumentó la tasa de respuesta completas en todos los periodos. La somnolencia fue el efecto adverso más frecuente y se consideró severa en el 5 % de los casos (38).

Olanzapina también ha sido ensayada para el control de la emesis imprevista a pesar de profilaxis. En 2013 se publicó un estudio prospectivo de distribución aleatoria de pacientes que comparó la eficacia de olanzapina frente a metoclopramida para el tratamiento de la emesis imprevista.

Se reclutaron 276 pacientes que recibieron quimioterapia de alto potencial emético. La profilaxis antiemética se realizó con palonosetrón, fosaprepitant y dexametasona. Los pacientes entonces fueron distribuidos a recibir en caso de emesis imprevista, olanzapina 10 mg/día durante 3 días o bien metoclopramida 10 mg cada 8 horas durante 3 días.

Se analizaron 52 episodios de emesis imprevista en el brazo de metoclopramida y 56 en el brazo de olanzapina. La tasa de control de vómitos en los 3 días tras inicio del tratamiento fue del 70 % para olanzapina frente al 31 % para metoclopramida ( $p < 0,001$ ). El control de náuseas a los 3 días fue del 68 % para olanzapina y del 23 % para metoclopramida (39).

Otros grupos de investigadores han analizado la eficacia y seguridad de diferentes dosis de olanzapina.

Hashimoto y cols. evaluaron la eficacia de olanzapina a la dosis de 5 mg frente a placebo en la prevención de náuseas y vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia de alto potencial emético. Los pacientes reciben palonosetrón, aprepitant días 1-3, dexametasona días 1-4 y olanzapina 5 mg días 1-4 o placebo días 1-4. El objetivo principal fue la proporción de pacientes con respuesta completa en la fase diferida. Se incluyeron 710 pacientes, 356 recibieron olanzapina. La tasa de respuesta completa entre los pacientes que recibieron olanzapina fue del 79 % (75-83) y del 66 % en los pacientes que reciben placebo. Los efectos secundarios

de olanzapina incluyen somnolencia 40 %, xerostomía 20 %, estreñimiento 14 %, hipo 10 % e inestabilidad 9 % (40).

Se han publicado varios metaanálisis que confirman la actividad antiemética de olanzapina tanto en la profilaxis primaria como en el tratamiento de la emesis imprevista.

En el trabajo de Wang y cols. se analizaron 12 estudios comparativos; olanzapina incrementó la tasa de respuestas completas del tratamiento antiemético frente a placebo tanto a la dosis de 5 mg como a la dosis de 10 mg. Los autores concluyen que 5 mg de olanzapina pueden ser tan efectivos como la dosis de 10 mg en la profilaxis de pacientes que reciben quimioterapia de alto y moderado potencial emético, con una menor incidencia de somnolencia (41).

Chow y cols. publican otro metaanálisis cuyo objetivo principal fue comparar la tasa de respuestas completas en el periodo agudo y diferido (global entre las 0-120 tras recibir la quimioterapia) en pacientes que reciben olanzapina frente a los que no reciben el fármaco.

Se analizaron 25 estudios comparativos. Tres estudios evaluaron la eficacia de olanzapina en el tratamiento de la emesis imprevista y 22 estudios en el escenario de la profilaxis antiemética. Quince estudios incluyeron pacientes adultos sometidos a quimioterapia de alto potencial emético, 3 estudios incluyeron pacientes sometidos a quimioterapia de moderado potencial emético y 3 estudios incluyeron pacientes sometidos a quimioterapia de alto o moderado potencial emético.

Olanzapina fue clínica y estadísticamente superior en profilaxis antiemética en el periodo global en todos los estudios considerados.

Olanzapina en el tratamiento de la emesis imprevista fue superior a los regímenes comparados en relación a la tasa de control completo, control de náuseas y control de vómitos. La somnolencia fue el evento adverso más frecuentemente asociado al tratamiento (42).

En la tabla II se recogen las dosis de uso recomendadas de estos fármacos.

## OTROS FÁRMACOS

### *Benzodiazepinas*

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) y sus receptores se encuentran ampliamente distribuidos por el sistema nervioso central y el tracto digestivo. El GABA modula la actividad gastrointestinal, la secreción entérica e interactúa con células enterocromafines y mastocitos, modulando la liberación de serotonina y prostaglandinas. Las benzodiazepinas son agonistas alostéricos de los receptores del GABA (43).

Los fármacos más frecuentemente utilizados como antieméticos son lorazepam y alprazolam. Pueden reducir la ansiedad y la acatisia asociada con dexametasona y metoclopramida, respectivamente, y reducir la incidencia de la emesis anticipatoria (11,12,33).

### *Cannabinoides*

Los receptores de cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1 y CB2) se localizan en los ganglios basales, en el cerebelo, hipocampo, corteza límbica y neocórtex. Este sis-

TABLA II  
FÁRMACOS ANTIDOPAMINÉRGICOS Y ANTAGONISTAS DE MÚLTIPLES RECEPTORES.  
DOSIS Y USOS RECOMENDADOS

<i>Ref.</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Uso</i>
11,12, 32	Proclorperazina	5 mg/8h	Emesis imprevista
11,12,32	Tietilperazina	10 mg/8h	Emesis imprevista
11,12, 32	Clorpromazina	25 mg/6h	Emesis imprevista
11,12,13, 32	Metoclopramida	10 mg/8h	Emesis imprevista
11,12,13	Metoclopramida	10 mg/8h	Profilaxis antiemética LEC*
11,12, 34	Amisulprida	10 mg	Emesis imprevista
11,12	Olanzapina	5-10 mg/día, días 1-4	Profilaxis antiemética HEC+
12	Olanzapina	5-10 mg/día días 1-3	Profilaxis antiemética MEC <sup>s</sup>
11, 12,13	Olanzapina	10 mg/día, 3 días	Emesis imprevista

\*LEC: quimioterapia de bajo potencial emético. +HEC: quimioterapia de alto potencial emético. <sup>s</sup>MEC: quimioterapia de moderado potencial emético.

tema de cannabinoides endógenos controlan múltiples procesos, coordinación del movimiento, regulación de funciones vegetativas y analgesia.

Se ha sugerido que la interacción de los cannabinoides endógenos con sus receptores localizados tanto en el núcleo dorsal del vago como a nivel intestinal inhibirían el reflejo nauseoso; este mecanismo sería el responsable del efecto antiemético de los cannabinoides exógenos (44).

Los principios activos derivados de la planta del cannabis son: tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD, que se deriva del cannabis, pero carece de tetrahidrocannabinol y, por lo tanto, no tiene propiedades psicoactivas) y cannabinal (CBN). Dronabinol y nabilona son análogos sintéticos del THC y levonantradol, químico sintético a su vez del dronabinol.

La eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia se analizó en una revisión sistemática de 28 estudios con un total de 1 772 participantes. Agrupaban 9 ensayos con dronabinol, 14 con nabilona, 1 con nabiximols, 4 con levonantradol; y 2 estudios evaluaron una combinación de dronabinol más ondansetrón o proclorperazina.

En 8 estudios el brazo comparador era placebo, en los otros 20 se incluyó un comparador activo. Los comparadores activos más comunes fueron proclorperazina (15 estudios), clorpromazina y domperidona. Se consideró que 23 de los estudios analizados eran de baja calidad metodológica con un riesgo de sesgo elevado.

Todos los estudios mostraron un mejor control de la emesis en los pacientes que recibieron cannabinoides, pero la diferencia observada no fue estadísticamente significativa en ninguno de los estudios. El análisis combinado mostró un mayor control de emesis en los pacientes que recibieron tratamiento con cannabinoides (OR 3,82, IC 95 % 1,55-9,42). Los pacientes que recibieron cannabinoides tuvieron una incidencia significativamente mayor de efectos adversos a corto plazo, siendo los más frecuentes mareos, sequedad bucal, náuseas, astenia, somnolencia, euforia, vómitos, desorientación, confusión y alucinaciones (45).

## CONCLUSIONES

La dexametasona es un fármaco eficaz en la profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Debe formar parte de los regímenes antieméticos para quimioterapia del alto y moderado potencial emético; en monoterapia puede ser utilizada en la profilaxis de quimioterapia de bajo potencial emético. En regímenes de quimioterapia de moderado potencial emético es posible reducir la dosis total de dexametasona sin perder eficacia antiemética.

Olanzapina se ha demostrado como un fármaco eficaz en la profilaxis de regímenes de quimioterapia de alto potencial emético y debe ser de primera elección en

el tratamiento de la emesis imprevista a pesar de profilaxis, en el caso de que no fuese parte de la combinación antiemética administrada en profilaxis.

Los agentes antidopaminérgicos pueden ser fármacos de uso en la emesis imprevista a pesar de profilaxis. Investigaciones futuras deberán definir el papel de amisulprida.

Las benzodiacepinas pueden ser de utilidad en el control de la emesis anticipatoria.

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

## CORRESPONDENCIA:

Jesús García Gómez  
Servicio de Oncología Médica  
Complejo Hospitalario Universitario de Orense  
C/ Ramon Puga Nogueiro, 54  
32005 Ourense  
e-mail: Jesus.Garcia.Gomez@sergas.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lyons E, Line C, Lee JJ. Developing drugs for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: draft guidance from FDA. *Clin Cancer Res* 2021;27:6072-4.
2. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28:1260-7.
3. Navari RM, Ruddy KJ, LeBlanc TW, Nipp R, Clark-Snow R, Schwartzberg L, et al. Avoidable Acute Care Use Associated with Nausea and Vomiting Among Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy or Oxaliplatin. *Oncologist* 2021;26:325-31.
4. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356-67.
5. Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer* 2018;26(Suppl1):s5-s9.
6. Herrstedt J. The latest consensus on antiemetics. *Curr Opin Oncol* 2018;30:233-9.
7. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61-98.
8. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
9. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002;10:389-98.
10. Darmani NA, Ray AP. Evidence for a re-evaluation of the neurochemical and anatomical bases of chemotherapy-induced vomiting. *Chem Rev* 2009;109:3158-99.
11. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:2782-97.
12. Antiemesis. Version 1.2022. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Acceso Marzo 2022.
13. 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.

14. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998;16(9):2937-42.
15. Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004;22(4):725-9.
16. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000;18:3409-22.
17. Okada Y, Oba K, Furukawa N, Kosaka Y, Okita K, Yuki S, et al. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis. *Oncologist* 2019;24:1593-600.
18. Celio L, Cortinovis D, Cogoni AA, Cavanna L, Martelli O, Carnio S, et al. Dexamethasone-sparing regimens with oral netupitant and palonosetron for the prevention of emesis caused by high-dose cisplatin: a randomized noninferiority study. *Oncologist* 2021;26:e1854-e1861.
19. Van Der Vorst MJDL, Toffoli EC, Beusink M, Van Linde ME, Van Voorthuizen T, Brouwer S, et al. Metoclopramide, Dexamethasone, or Palonosetron for Prevention of Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting after Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEDEA): A randomized, Phase III, noninferiority trial. *Oncologist* 2021;26:e173-e181.
20. Jeong Y, Han HS, Lee HD, Yang J, Jeong J, Choi MK, et al. A Pilot Study Evaluating Steroid-Induced Diabetes after Antiemetic Dexamethasone Therapy in Chemotherapy-Treated Cancer Patients. *Cancer Res Treat* 2016;48(4):1429-37.
21. Suh KJ, Yoon S, Kim JW, Yoon SH, Kim JW, Kim SH, et al. A single-arm feasibility study of gradual dose de-escalation of antiemetic dexamethasone for older patients receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2021;12(6):922-9.
22. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68.
23. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2730-7.
24. Janowitz T, Kleeman S, Vonderheide RH. Reconsidering Dexamethasone for Antiemesis when Combining Chemotherapy and Immunotherapy. *Oncologist* 2021;26(4):269-73.
25. Connell CM, Raby S, Beh I, Flint TR, Williams EH, Fearon DT, et al. Cancer immunotherapy trial registrations increase exponentially but chronic immunosuppressive glucocorticoid therapy may compromise outcomes. *Ann Oncol* 2017;1678-9.
26. Vardy J, Chiew KS, Galica J, Pond GR, Tannock IF. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;94(7):1011-5.
27. Han HS, Park JC, Park SY, Lee KT, Bae SB, Kim HJ, et al. A Prospective Multicenter Study Evaluating Secondary Adrenal Suppression After Antiemetic Dexamethasone Therapy in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Korean South West Oncology Group Study. *Oncologist* 2015;20(12):1432-9.
28. Jeong Y, Han HS, Lee HD, Yang J, Jeong J, Choi MK, et al. A Pilot Study Evaluating Steroid-Induced Diabetes after Antiemetic Dexamethasone Therapy in Chemotherapy-Treated Cancer Patients. *Cancer Res Treat* 2016;48(4):1429-37.
29. Belkacemia L, Darmani NA. Dopamine receptor in emesis: molecular mechanisms and potential therapeutic function. *Pharmacol Res* 2020;161:105124.
30. Pleuvry BJ. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 2012;13:598-612.
31. Smith HS, Cox LR, Smith BR. C. Dopamine receptor antagonists. *Ann Palliat Med* 2012;1:137-42.
32. Longstreth GF, Hesketh PJ. Characteristics of antiemetics drugs. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). This topic last updated: Jul 19, 2021.
33. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *NEJM* 2008;358:2482-94.
34. Tan HS, Dewinter G, Habib AS. The next generation of antiemetics for the management of postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020;34:759-69.
35. Navari R. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:180-6.
36. Mikuzami N, Yamauchi M, Koike K, Watanabe A, Ichihara K, Masumori N, et al. 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 Manage* 2014;47:542-50.
37. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9:188-95.
38. Navari RM, Quin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375:134-42.
39. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21:1655-63.
40. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:242-9.
41. Wang DY, Chen Y, Zhang Y, Shen YQ. The Balance Between the Effectiveness and Safety for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Different Doses of Olanzapine (10 mg Versus 5 mg): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021;11:705866.
42. Chow R, Herrstedt H, Aapro M, Chiu L, Lam H, Prsic E, et al. Olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review, meta-analysis, cumulative meta-analysis and fragility assessment of the literature. *Support Care Cancer* 2021;29:3439-59.
43. Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. *Eur J Pharmacol* 2014;722:79-94.
44. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol* 2014;722:134-46.
45. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;31:2456.