

Prevención y tratamiento de la emesis en el paciente oncológico

P. SAMPEDRO DOMARCO, S. CAMESELLE GARCÍA, J. GARCÍA GÓMEZ

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

RESUMEN

La emesis es uno de los síntomas más prevalentes y que más altera la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad, pero su incidencia es mayor en las etapas finales. Existen múltiples causas que dan lugar a emesis. Una de las más importantes es la quimioterapia antineoplásica.

Para el tratamiento preventivo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia tenemos diferentes grupos de fármacos. Los más importantes son los antagonistas del receptor de la serotonina, los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 y los corticoides.

PALABRAS CLAVE: Emesis. Cáncer. Antagonistas de receptor de serotonina. Antagonistas de neuroquinina-1. Corticoides.

ABSTRACT

Emesis is one of the most prevalent symptoms and the one that worsens the quality of life of cancer patients. It can appear at any stage of the disease, but its incidence is higher in its final stages. There are multiple causes that lead to emesis, one of the most important is antineoplastic chemotherapy.

In the preventive treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, we have different groups of drugs, the most important being the serotonin receptor antagonists, the neurokinin-1 receptor antagonists and the corticosteroids.

KEYWORDS: *Emesis. Cancer. Serotonin receptor antagonists. Neurokinin-1 receptor antagonists. Corticosteroids.*

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con cáncer experimentan múltiples síntomas, cuya frecuencia y repercusión dependerán del tipo de tumor, del estadio, de la presencia de otros factores de morbilidad y de los tratamientos recibidos (1).

Las náuseas y los vómitos son síntomas frecuentes y a menudo infratratados en pacientes con enfermedades graves. Hasta un 30 % de pacientes con cáncer presentan náuseas. Esta frecuencia se eleva hasta el 70 % en su última semana de vida. La emesis puede ser resultado

de la propia enfermedad oncológica o bien ser secundaria a las terapias utilizadas en su tratamiento (2,3).

La náusea es una sensación desagradable que se percibe habitualmente en el estómago y que anticipa la inmediatez del vómito. El vómito es la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca, que suele ir precedido de arcadas (fase preexpulsiva) y que se acompaña de temblores leves e hipersalivación. Las náuseas pueden presentarse sin culminar en arcadas y vómitos; por otro lado, los vómitos pueden presentarse sin precederse de náuseas. En el origen de ambos síntomas se reconocen múltiples factores (4).

ETIOLOGÍA

Entre las causas de náuseas y vómitos en pacientes con cáncer avanzado podemos encontrar: tratamiento farmacológico (quimioterapia, opioides...), hipertensión endocraneal secundaria a tumores cerebrales, metástasis cerebrales o diseminación meníngea, alteraciones bioquímicas y electrolíticas como la hipercalcemia, la hiponatremia, el hipertiroidismo, infecciones, disfunción vestibular (cinetosis), causas relacionadas con dismotilidad gastrointestinal (ascitis, hepatomegalia, neuropatía paraneoplásica, estreñimiento, obstrucción intestinal...) o trastornos emocionales (ansiedad) (3,5).

FISIOPATOLOGÍA DE LA EMESIS

Las náuseas con o sin vómitos resultan de la interacción de los múltiples sistemas que forman el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema endocrino y el aparato digestivo. El estímulo emético se originará a nivel visceral, vestibular o en la zona gatillo quimiorreceptora. Desde estas localizaciones y a través del núcleo del haz solitario es dirigido hacia el centro del vómito.

El centro del vómito puede recibir estímulos procedentes de las siguientes localizaciones:

1. Aparato digestivo: mediante fibras aferentes vagales, glossofaríngeas o de los nervios esplácnicos.
2. Receptores de movimiento: mediante fibras del sistema vestibular y cerebelosas.

3. Zona gatillo quimiorreceptora: situada en el área postrema, es estimulada por la presencia de tóxicos en sangre en una localización no protegida por la barrera hematoencefálica.
4. Corteza cerebral y sistema límbico: permite la elaboración de respuesta emocional y cognitiva a los estímulos eméticos.

Los neurotransmisores principalmente implicados en la señalización y en la respuesta del estímulo emético incluyen dopamina, serotonina, acetilcolina, GABA, cannabinoides endógenos, sustancia P e histamina.

El sistema endocrino también contribuye a la producción de náuseas y vómitos. Los niveles de vasopresina se relacionan con la intensidad de las náuseas, aumentan antes de los vómitos y conducen a una disminución de la eliminación del agua corporal y a una vasoconstricción en el aparato digestivo. El factor liberador de corticotropina promueve la actividad inhibitoria en el núcleo motor dorsal del vago, lo que da lugar a un retraso en el vaciado gástrico y a la producción de náuseas (2,4).

Las respuestas en el aparato digestivo incluyen relajación del estómago, alteración del ritmo gástrico, descenso de los niveles de grelina, flujo retrógrado del contenido intestinal y disminución de la motilidad gastrointestinal.

Las respuestas del sistema nervioso autónomo que acompañan a las náuseas son: sudores, frialdad, hipersalivación, palidez, pérdida de apetito y ansiedad (6) (Fig. 1).

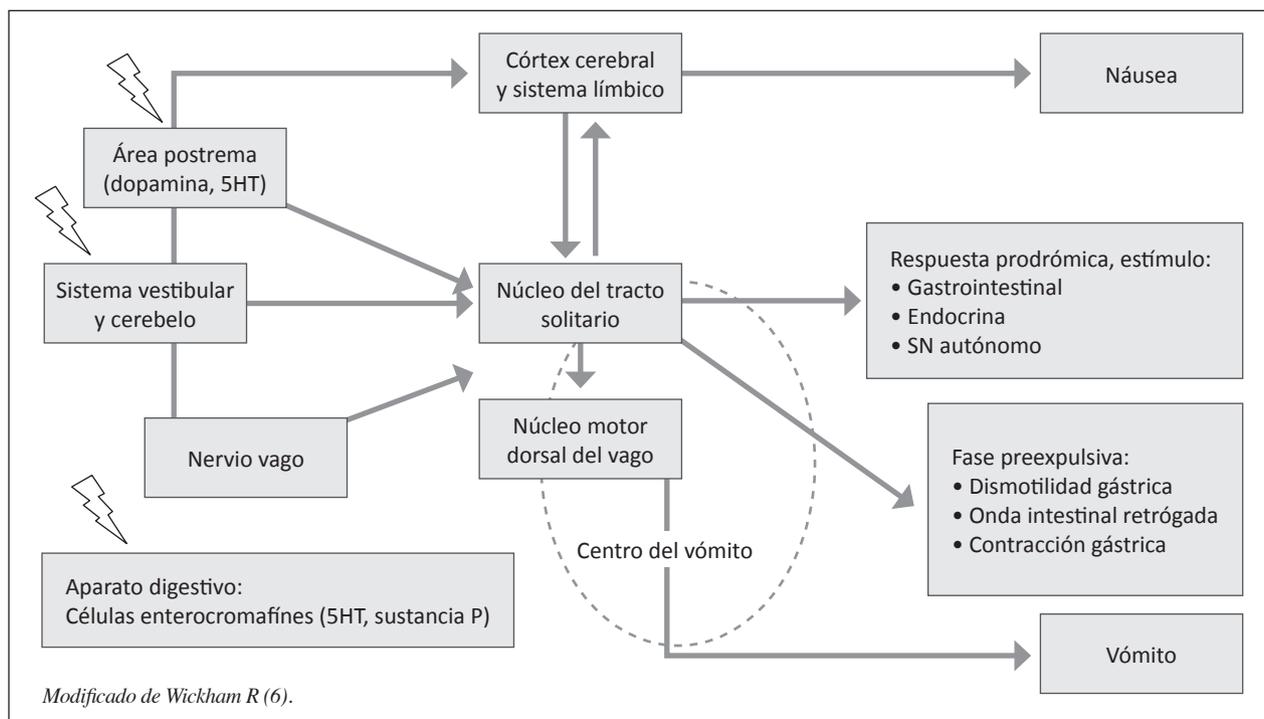


Fig. 1. Fisiopatología de la emesis.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EMESIS NO RELACIONADA CON LA QUIMIOTERAPIA

Las náuseas y los vómitos deberían medirse mediante una escala visual analógica de 0 a 10 (en la que 0 es ausencia de náuseas y 10, las máximas náuseas posibles). Deberían registrarse la frecuencia, las actividades a las que se asocian y el patrón temporal, si existiese.

Debe investigarse la presencia de modificación del apetito y la pérdida de peso. El examen físico debería descartar/confirmar la presencia de dolor abdominal o la sensibilidad abdominal a fin de confirmar posibles causas orgánicas, como obstrucción intestinal, enteritis y gastroparesia. Debería reflejarse la presencia o no de distensión abdominal, anormalidad de los ruidos intestinales, ascitis, hepatomegalia y esplenomegalia. Una exploración neurológica podría determinar la presencia de signos focales neurológicos, papiledema y nistagmo.

Existe poca evidencia basada en estudios clínicos sobre el uso de antieméticos en pacientes con cáncer no relacionados con la quimioterapia o la radioterapia. Las recomendaciones de tratamiento se basan en la etiología de la emesis o bien en el mecanismo de producción implicado. Las intervenciones terapéuticas incluirán desde la cirugía y la radioterapia hasta medidas farmacológicas (1,7) (Tabla I).

EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (EIQ)

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (naviq) constituyen uno de los eventos adversos más frecuentes y que más alteran la calidad de vida de los pacientes con cáncer que reciben este tratamiento (8).

CLASIFICACIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS ASOCIADOS A QUIMIOTERAPIA

Si atendemos a la intensidad, y siguiendo los *common terminology criteria for adverse events v.5*, del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, podemos clasificar las náuseas y vómitos en leves, moderados, severos y amenazantes para la vida (9) (Tabla II).

No obstante, si atendemos a un criterio temporal, distinguiremos:

- Emesis aguda: ocurre durante las primeras 24 horas tras la infusión de la quimioterapia, con la máxima frecuencia de presentación entre las 2 y las 6 horas tras la infusión.
- Emesis diferida: ocurre después de 24 horas de haberse administrado la quimioterapia. La máxima frecuencia de presentación ocurre entre las 48 y las 72 horas y de forma característica se presenta asociada a fármacos como el cisplatino, el carboplatino, la ciclofosfamida y las antraciclinas.

TABLA I
EMESIS EN PACIENTES CON CÁNCER NO RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

<i>Causas</i>	<i>Intervenciones terapéuticas</i>
Metástasis cerebrales	Radioterapia, dexametasona
Gastritis / enfermedad por reflujo	Inhibidores de bomba protones, snti-H2
Deshidratación	Fluidoterapia intravenosa
Hiponatremia	Fluidoterapia intravenosa, espironolactona
Hipercalcemia	Fluidoterapia intravenosa, diuréticos de asa, bifosfonatos
Gastroparesia	Metoclopramida
Fármacos	Revisión, cambio o supresión del fármaco responsable
Obstrucción intestinal	Octreótido, fármacos antieméticos
Disfunción vestibular	Meclozina
Acúmulo de secreciones	Anticolinérgicos
Ascitis	Paracentesis, espironolactona
Náuseas crónicas	Olanzapina, haloperidol, metoclopramida
Ansiedad	Lorazepam, alprazolam
Depresión	Antidepresivos

Modificado de Navari RM (7).

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS ASOCIADOS A QUIMIOTERAPIA

	<i>Grado 1 Leve</i>	<i>Grado 2 Moderada</i>	<i>Grado 3 Severa</i>	<i>Grado 4</i>	<i>Grado 5</i>
Náuseas, sensación de malestar o ganas de vomitar	Pérdida de apetito. Sin alteración de los hábitos alimentarios	Ingesta oral disminuida, pero sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición	Aporte oral inadecuado de calorías y de líquidos. Se indica el uso de sondas de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización		
Vómitos, acto reflejo de expulsión del contenido gástrico a través de la boca	No se indica intervención	Requiere hidratación endovenosa en régimen ambulatorio; se indica tratamiento médico	Se requiere sonda de alimentación, nutrición parenteral u hospitalización	Cuadro que amenaza la vida	Muerte

Modificado de CTEP, CTCAE v5 (9).

- Emesis anticipatoria: acontece en las horas previas a recibir el tratamiento citostático, como respuesta condicionada a emesis en ciclos previos (10).

Si consideramos la respuesta obtenida a la profilaxis antiemética, podemos definir:

- Emesis imprevista: ocurre a pesar de haber recibido profilaxis antiemética.
- Emesis refractaria: aquella que acontece en posteriores ciclos de quimioterapia a pesar de profilaxis antiemética y medicación de rescate (8).

FISIOPATOLOGÍA DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Diferentes neurotransmisores, que incluyen la dopamina, la serotonina y la sustancia P, se han identificado como mediadores de las náuseas. La quimioterapia puede causar náuseas y vómitos mediante el estímulo directo en el área postrema (vía central). Además, se han identificado otros receptores en las aferencias terminales del nervio vago en la proximidad de las células enterocromafines intestinales (vía periférica). El estímulo originado en el aparato digestivo se transmite al tronco del encéfalo, donde se procesa e integra el reflejo emético y se envían señales eferentes a diferentes sistemas y órganos para inducir el vómito.

La vía periférica se activa en las primeras 24 horas después de la administración del tratamiento.

La quimioterapia provoca la liberación de serotonina de las células enterocromafines intestinales, y esta activa los receptores serotoninérgicos de las aferencias vagales.

La vía central se localiza en el sistema nervioso central. Se activa después de las primeras 24 horas de haber recibido la quimioterapia y se asocia con la denominada *emesis diferida*. El neurotransmisor implicado principalmente es la sustancia P que activa los receptores de neuroquinina-1 (8).

FACTORES DE RIESGO

Los factores que condicionan la aparición de náuseas y vómitos podemos agruparlos en: factores dependientes del paciente, potencial emético de los fármacos y adecuación de la profilaxis antiemética a las guías de práctica clínica.

Factores dependientes del paciente

Mosa y cols. publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis que confirman que la historia previa de náuseas y vómitos, la hiperémesis gravídica, la cinetosis, la edad, el sexo (mujer), la ansiedad y la ingesta de alcohol son factores que se relacionan con el riesgo de náuseas y vómitos (11).

Potencial emético de los fármacos

Para poder realizar una adecuada profilaxis antiemética es fundamental conocer el potencial emético de los distintos fármacos antineoplásicos empleados.

En 1997, Hesketh y cols. presentaron la primera clasificación de los distintos fármacos antineoplásicos en cinco grupos en función de su potencial emético agudo. Esta clasificación tuvo una amplia aceptación y permi-

tió el desarrollo de distintos regímenes de profilaxis con base en los fármacos administrados (12).

En 2004, durante la Conferencia de Consenso de Terapia Antiemética de Perugia, se simplificó la clasificación previa y se estableció una división en cuatro grupos. Desde entonces, esta clasificación ha sido revisada y actualizada de forma periódica para incluir los nuevos fármacos que han ido apareciendo a lo largo de los últimos años (13).

La clasificación vigente mantiene cuatro categorías para los distintos agentes antineoplásicos (Tablas III y IV):

TABLA III
POTENCIAL EMÉTICO DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS INTRAVENOSOS

Alto	Antraciclina-ciclofosfamida		
	Carmustina		
	Cisplatino		
	Ciclofosfamida $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$		
	Dacarbazina		
	Mecloretamina Estreptozocina.		
Moderado	Alemtuzumab	Epirrubicina	
	Azacitidina	Idarrubicina	
	Bendamustina	Ifosfamida	
	Carboplatino	Irinotecán	
	Clofarabina	Oxaliplatino	
	Ciclofosfamida $< 1500 \text{ mg/m}^2$	Romidepsina	
	Citarabina $> 1000 \text{ mg/m}^2$	Temozolamida	
	Daunorrubicina	Tiotepa	
	Doxorrubicina	Trabectedina	
	Bajo	Aflibercept	Ipilimumab
		Belinostat	Ixabepilona
		Blinatumomab	Metotrexate
Bortezomib		Mitomicina	
Brentuximab		Mitoxantrone	
Cabazitaxel		Nab-paclitaxel	
Carfilzomib		Paclitaxel	
Catumaxumab		Panitumumab	
Cetuximab		Pemetrexed	
Citarabina $< 1000 \text{ mg/m}^2$		Doxorrubicina Lip. pegilada	
Docetaxel		Pertuzumab	
Eribulina		Temsirolimus	
Etopósido		Topotecán	
5-fluorouracilo		Trastuzumab-emtansina	
Gemcitabina		Vinflunina	
Mínimo		Bevacizumab	Pembrolizumab
	Bleomicina	Pixantrone	
	Busulfán	Pralatrexate	
	2-clorodeoxiadenosina	Rituximab	
	Cladribina	Trastuzumab	
	Fludarabina	Vinblastina	
	Nivolumab	Vincristina	
	Ofatumumab	Vinorelbina	

Modificado de Jordan K, Chan A, Gralla RJ, et al. (14).

TABLA IV
 POTENCIAL EMÉTICO DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS ORALES

<i>Alto</i>	<i>Hexametilmelamina</i>	<i>Procarbazina</i>
Moderado	Bosutinib Ceritinib Crizotinib Ciclofosfamida	Imatinib Temozolamida Vinorelbina
Bajo	Afatinib Axatinib Capecitabina Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposido Fludarabina Ibrutinib Idelasib Lapatinib Lenalidomida	Olaparib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur-uracilo Talidomida Vandetanib Vorinostat
Mínimo	Clorambucil Erlotinib Gefitinib Hidroxiurea Melfalán Metotrexate	Pomalidomida Ruxolitinib Sorafenib 6-Tioguanina Vemurafenib Vismodegib

Modificado de Jordan K, Chan A, Gralla RJ, et al. (14).

1. Potencial emético alto (nivel 4): > 90 % de los pacientes experimentarán emesis aguda.
2. Potencial emético moderado (nivel 3): entre el 30-90 % de los pacientes experimentarán emesis aguda.
3. Potencial emético bajo (nivel 2): entre el 10-30 % de los pacientes experimentarán emesis aguda.
4. Potencial emético mínimo (nivel 1): < 10 % de los pacientes experimentarán emesis aguda (14).

Sin embargo, habitualmente se emplean regímenes de poliquimioterapia. Se recomienda identificar el fármaco con mayor potencial emético, que será el que marque el potencial de la combinación.

Adecuación de la profilaxis antiemética a las guías de práctica

Diversos grupos de investigadores han puesto de manifiesto que la adecuación de la profilaxis antiemética a guías de práctica clínica vigentes obtiene mejores resultados en el control de las náuseas que la profilaxis antiemética no adecuada a las guías (15,16).

TRATAMIENTO DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (EIQ)

El objetivo principal es la prevención de las náuseas basada en fármacos que antagonizan la señal de los neurotransmisores implicados en el proceso. Los fármacos usados en la profilaxis antiemética son:

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA (5-HT₃)

La introducción de los antagonistas de los receptores de serotonina (AR-5HT₃) en la profilaxis de la EIQ supuso una mejora en la tasa de control de la emesis aguda en regímenes de alto y moderado potencial emético (17).

Los antagonistas del receptor de serotonina se clasifican en dos subgrupos:

- De primera generación: dentro de este grupo cabe destacar el ondansetrón, el granisetron y el dolasetron, que comparten indicación para el control de las náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia (náuseas) de moderado o alto potencial emético y radioterapia.

Presentan una eficacia similar entre ellos, sin diferencias en toxicidad, y no existen diferencias en eficacia entre las formulaciones orales y las endovenosas (18-20).

— De segunda generación: palonosetrón.

Tiene una afinidad entre 30 y 100 veces mayor por el receptor 5-HT₃ y una vida media significativamente más prolongada (40 horas) en comparación con los antagonistas de primera generación (21).

Schwartzberg y cols. publicaron un análisis combinado de cuatro ensayos clínicos que compararon la eficacia de palonosetrón frente a antagonistas del receptor 5-HT₃ de primera generación. Se analizaron datos de 1787 pacientes. Palonosetrón se mostró más eficaz para el control de naviq en regímenes de alto y moderado potencial emético (22).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (estreñimiento, 10-15 %, y diarrea, 5-7 %) y la cefalea (10-20 %). No existen diferencias de palonosetrón con los fármacos de primera generación.

En septiembre de 2011, la Federal Drug Administration (FDA) emitió una alerta de seguridad sobre la asociación del uso de ondansetrón y la aparición de taquiarritmias potencialmente fatales en pacientes con factores predisponentes (23).

En términos parecidos se ha definido la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. No deberá administrarse una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa superior a 16 mg. No debe utilizarse ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. También debe vigilarse (mediante la realización de EKG) la administración de ondansetrón en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o uso concomitante de fármacos que prolonguen el intervalo QT (24).

Palonosetrón se asocia con menos incidencia de mareo y modificación del intervalo QT (25).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROQUININA-1 (NK-1)

Los antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 (ARNK1) aumentan la efectividad antiemética de los regímenes de profilaxis con antagonistas del receptor 5HT₃ y dexametasona para quimioterapia de alto y moderado potencial emético.

Los receptores de neuroquinina pertenecen a la familia de receptores de la taquinina, e incluyen tres tipos: NK1, NK2 y NK3. Se ha demostrado que la sustancia P

tiene gran afinidad por la unión con NK1, receptor distribuido ampliamente por el sistema nervioso central, el locus ceruleus, el núcleo estriado, el córtex cerebral, el hipocampo y la amígdala.

Los antagonistas NK1 bloquean la unión de la sustancia P con el receptor y su eficacia se relaciona con la capacidad de difusión del fármaco en el SNC y con la saturación de receptores NK1. Tienen una alta afinidad de unión con el receptor NK-1, que es menor por NK-2 y NK-3 (26).

Los ARNK-1 comercializados hasta el momento son el aprepitant, el fosaprepitant (un profármaco de aprepitant, disponible para administración endovenosa), el rolapitant y NEPA (netupitant combinado con palonosetrón).

Aprepitant y fosaprepitant

Aprepitant presenta una selectividad por el receptor NK-1 3000 veces superior a otras enzimas, transportadores, canales iónicos y otros receptores, como los de la dopamina y los de la serotonina.

Se encuentra disponible para administración oral y parenteral. Tiene una vida media de 9-13 horas. Es sustrato del citocromo P450, CYP3A4, y modifica su actividad enzimática. La administración concomitante de dexametasona resulta en un exceso de concentración plasmática de la misma (26).

Disponemos de varios estudios que respaldan su eficacia antiemética en regímenes de quimioterapia de alto potencial emético (27-30).

Fosaprepitant es una prodroga hidrosoluble de aprepitant disponible en formulación para uso endovenoso. Se ha demostrado que fosaprepitant administrado en dosis única endovenosa (150 mg) no es inferior a la formulación oral de aprepitant, tres días, en la profilaxis de pacientes sometidos a quimioterapia con potencial emético alto (31).

Rolapitant

Es un potente antagonista selectivo de NK1R con una vida media plasmática más prolongada que aprepitant (180 horas frente a 13). Es también metabolizado por CYP3A4; sin embargo, no modifica su actividad enzimática. No se precisa ajuste de dosis de dexametasona si se administra de forma conjunta. Rolapitant es un inhibidor moderado de CYP2D6. La administración concomitante con tioridazina está contraindicada, dado que puede provocar una prolongación del intervalo QT e iniciar una taquiarritmia Torsades de Pointes (26).

Su uso mejora el control emético en quimioterapias de alto y moderado potencial emético junto con AR-5HT₃ y la dexametasona (32).

Netupitant-palonosetrón

Netupitant más palonosetrón es una combinación oral de dosis fija que contiene 300 mg de netupitant (un antagonista de NK1R altamente selectivo) y 0,5 mg del antagonista del receptor 5-HT₃, palonosetrón. Tiene una vida media de 96 horas.

Al igual que el aprepitant y el fosaprepitant, el netupitant se metaboliza en el citocromo CYP3A4 y modifica su actividad enzimática, por lo que la dosis de dexametasona administrada por vía oral debe reducirse en un 50 % cuando se administre junto con netupitant-palonosetrón. Puede presentar interacción con otros fármacos por el mismo mecanismo explicado previamente (antibióticos, antifúngicos...) y con quimioterápicos como el irinotecán, el docetaxel o el etopósido, aumentado sus concentraciones y, por tanto, la posibilidad de toxicidad incrementada de dichos fármacos (26).

Su indicación es la prevención de las náuseas y de los vómitos agudos y tardíos asociados a la quimioterapia de moderado y alto potencial emético (33).

Efectos secundarios

Los antagonistas de los receptores NK-1 presentan un perfil de efectos secundario favorable. Los efectos adversos más destacados de este grupo farmacológico, además de las interacciones farmacológicas especificadas en los apartados anteriores, son: fatiga, cefalea (sobre todo en la combinación con palonosetrón), estreñimiento, disminución del apetito, hipo y, en menor medida, erupciones cutáneas (26).

CORTICOIDES

Dexametasona y metilprednisolona son los esteroides más utilizados en la profilaxis antiemética para naviq.

Se desconoce el mecanismo de acción antiemético, pero se plantea que pueda actuar a diversos niveles por su potente efecto antiinflamatorio, la acción central en el núcleo del tracto solitario a nivel del sistema nervioso, la interacción que presenta con los neurotransmisores de serotonina y el receptor de las proteínas NK1 y NK2 y α -adrenérgicos, entre otros, así como por la regulación que ejerce a nivel del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (34,35).

Los diferentes corticoides comercializados tienen una eficacia similar si se comparan a dosis equivalentes. Se recomienda la dexametasona por ser el corticoide que cuenta con mayor experiencia clínica y por su práctica ausencia de efecto mineralocorticoide. Tiene una biodisponibilidad oral cercana al 100 %. La dosis recomendada para control de emesis aguda es de 12-20 mg y de 8 mg para control de la emesis diferida (36-39).

Los efectos secundarios asociados al uso de esteroides en profilaxis antiemética incluyen insomnio, dispepsia, agitación, ganancia ponderal y acné (40).

OTROS FÁRMACOS

Olanzapina

Es un antipsicótico de la clase de las tienobenzodiazepinas, que bloquean múltiples neurotransmisores como dopamina en los receptores cerebrales de D1, D2, D3 y D4; serotonina en los receptores de 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ y 5-HT₆; catecolaminas en los receptores adrenérgicos α -1; acetilcolina en los receptores muscarínicos e histamina en los receptores de H1. Los eventos adversos descritos incluyen somnolencia, ganancia ponderal y aumento del riesgo de diabetes con la administración prolongada. Ha demostrado actividad antiemética tanto en profilaxis para quimioterapia de alto potencial emético como en el tratamiento de la emesis imprevista. La dosis recomendada es de 5, 10 mg al día (41-43).

Metoclopramida

Se trata de una benzamida sustituida que a dosis bajas tiene un efecto antagonista dopaminérgico y a dosis altas (superiores a 30 mg/día) ejerce un efecto antiserotoninérgico. Su utilidad está restringida por reacciones extrapiramidales (más frecuentes en niños y ancianos) y según la dosis puede producir hipercinesia o nerviosismo. Se recomienda en la profilaxis de regímenes de bajo o mínimo potencial emético y para el tratamiento de náuseas y vómitos por cáncer avanzado.

Butirofenonas

Haloperidol es un antagonista potente de los receptores dopaminérgicos cerebrales. Tiene una vida media larga 12-35 horas y es metabolizado parcialmente a través del citocromo-P450. Puede producir sedación, reacciones extrapiramidales, hipotensión y prologación del intervalo QTc (45).

Benzodiazepinas

Son agonistas alostéricos de los receptores GABA. Se utilizan en el tratamiento de la emesis anticipatoria y en la ansiedad que pueda aumentar la percepción nauseosa (46).

Cannabinoides

La revisión de la literatura muestra que los cannabinoides son más eficaces que el placebo y comparables

a antieméticos como proclorperazina y ondansetrón. La mejoría en el control de naviq no resultó significativa en diversos estudios y se ha descrito un exceso de eventos adversos (47).

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA, RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

A continuación se muestran los regímenes recomendados por diferentes sociedades y organizaciones científicas para la profilaxis antiemética asociada a quimioterapia. En la tabla V se recogen las dosis recomendadas de los distintos fármacos.

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA TRATAMIENTOS CON POTENCIAL EMÉTICO ALTO

Guía de ASCO (36)

Regímenes que contienen cisplatino: combinación de 4 fármacos.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. + Olanzapina.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) + olanzapina.

Regímenes tipo AC: combinación de cuatro fármacos en el día +1.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. + olanzapina.
- Días 2, 3 y 4: olanzapina + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1).

Guía NCCN (37)

Opción A:

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. + olanzapina v.o.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) + olanzapina v.o.

Opción B:

- Día 1: olanzapina v.o. + palonosentron i.v. + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: olanzapina v.o.

Opción C:

- Día 1: AR 5HT-3 + AR NK1 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1).

Guía MASCC/ESMO (38)

Regímenes tipo no AC:

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. ± lanzapina.

- Días 2, 3 y 4: dexametasona mg v.o. ± metoclopramida + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) ± olanzapina.

Regímenes tipo AC:

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v. ± olanzapina.
- Días 2, 3 y 4: aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1) +/- olanzapina.

Guía SEOM (39)

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant/NEPA) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (días 2-3 si elegido como AR NK1).

Opción B:

- Día 1: olanzapina v.o. + palonosentron i.v. + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2, 3 y 4: olanzapina v.o.

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA TRATAMIENTOS CON POTENCIAL EMÉTICO MODERADO

Guía de ASCO (36)

Regímenes que contienen carboplatino AUC \geq 4 mg/ml/min: combinación de 3 fármacos.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v.

Regímenes con ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatino y otros agentes que provocan emesis diferida.

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o.

Regímenes que no contienen carboplatino AUC \geq 4 mg/ml/min, no ciclofosfamida, no doxorubicina, no oxaliplatino:

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.

Guía NCCN (37)

Opción A:

- Día 1: AR 5HT3 (se recomienda palonosetrón) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o. o AR 5HT3 v.o.

Opción B:

- Día 1: olanzapina v.o. + palonosentrón i.v. + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: olanzapina v.o.

Opción C:

- Día 1: AR 5HT-3 + AR NK1 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o. + aprepitant v.o. (si elegido como AR NK1).

Guía MASCC/ESMO (38)

Regímenes que contienen carboplatino: combinación de tres fármacos.

- Día 1: AR 5HT3 + AR NK1 (aprepitant/fosaprepitant) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: aprepitant v.o. (días 2-3 si elegido como AR NK1).

Regímenes con ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatino.

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: considerar uso de dexametasona v.o.

Regímenes que no contienen carboplatino, no doxorubicina, no ciclofosfamida, no oxaliplatino:

- Día 1: AR 5HT3 + dexametasona v.o./i.v.

Guía SEOM (39)

- Día 1: AR 5HT3 (se recomienda palonosetrón) + dexametasona v.o./i.v.
- Días 2 y 3: dexametasona v.o.

PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA TRATAMIENTOS CON POTENCIAL EMÉTICO BAJO O MÍNIMO

En este grupo de pacientes tenemos escasa evidencia. De forma general, se recomienda la administración de un agente antiemético único, como la dexametasona, un antagonista del receptor 5-HT3 o un antagonista del receptor de dopamina como profilaxis en pacientes tratados con quimioterapia de bajo riesgo emetógeno. No se recomienda la administración de ningún antiemético para la prevención de náuseas de tratamientos con mínimo potencial emético.

Guía de ASCO (36)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona v.o.

Guía NCCN (37)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona o antidopaminérgico.

Guía MASCC/ESMO (38)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona o antidopaminérgico.

Guía SEOM (39)

- Día 1: AR5-HT3 o dexametasona o antidopaminérgico.

PROFILAXIS DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA ORAL

El potencial emético de los antineoplásicos orales aparece reflejado en la tabla IV. Se identifican dos grandes grupos:

1. Alto-moderado potencial emético: se recomienda la administración en dosis única de un AR 5HT3 de primera generación (granisetron, ondansetrón o dolasetron).
2. Bajo-mínimo de riesgo emetógeno: no se recomienda profilaxis. En caso de precisar, puede recomendarse el empleo de cualquiera de los siguientes fármacos: metoclopramida, un AR 5HT3 de primera generación o proclorperazina.

Los pacientes tratados con fármacos antineoplásicos incluidos dentro del grupo de bajo-mínimo riesgo que presenten náuseas deberán ser tratados como de alto-moderado en el ciclo siguiente (37).

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO TRAS FALLO DE PROFILAXIS. EMESIS IMPREVISTA

El control de los vómitos tras el fracaso de la profilaxis es una situación compleja. Para su adecuado manejo, es fundamental excluir otras causas de náuseas y vómitos tales como obstrucción intestinal, hipercalcemia, sobredosificación de opioides, metástasis cerebrales, etc. Una vez excluidas dichas causas, debería revisarse si el esquema empleado ha sido el adecuado y, si es así, asociar un fármaco antiemético con un mecanismo de acción distinto a los previamente empleados (lorazepam, inhibidores de la bomba de protones, olanzapina, haloperidol, etc.).

En caso de no haber recibido olanzapina previamente, hay que considerarla de elección durante un periodo de tres días (42,36-39).

PROFILAXIS DE LA EMESIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

El principal factor de riesgo de la emesis inducida por radioterapia (EIR) es la localización de la zona irradiada y su asociación con la administración de fármacos antineoplásicos. Según el riesgo emético de la irradiación distinguimos:

- Alto (irradiación corporal total) y moderado (tracto digestivo alto, craneoespinal) riesgos: se recomienda la administración de un AR5HT3 de primera generación con dexametasona.
- Bajo (tórax, cabeza y cuello, pelvis y cráneo) riesgo: se recomienda profilaxis o medicación de rescate con dexametasona, un fármaco antagonista de los receptores de la dopamina o un fármaco AR 5HT3.

TABLA V
DOSIS RECOMENDADAS DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

<i>Antagonistas del receptor de serotonina. AR5-HT3</i>	<i>Vía administración</i>	<i>Dosis</i>
Ondansetrón	i.v.	8 mg o 0,15 mg/kg
	Oral	16 mg (8 mg/12h)
Granisetrón	i.v.	1 mg o 0,01 mg/kg
	Oral	1-2 mg
Dolasetrón	Oral	100 mg
Tropisetrón	i.v.	5 mg
	Oral	5 mg
Palonosetrón	i.v.	0,25 mg
	Oral	0,5 mg
<i>Antagonistas del receptor de neuroquinina-1. ARNK1</i>		
Aprepitant	Oral	125 mg (emesis aguda) día 1 80 mg (emesis diferida) días 2 y 3
Fosaprepitant	i.v.	150 mg día 1
Rolapitant	Oral	180 mg día 1
Netupitant (NEPA)	Oral	300 mg netupitant / 0,5 mg palo día 1
<i>Corticoides</i>		
Dexametasona	Oral	Potencial emético alto. Emesis aguda 20 mg/día (12 mg si se asocia aprepitant/fosaprepitant/NEPA) Emesis diferida 16 mg/día (8 mg si se asocia aprepitant/fosaprepitant/NEPA) los días 2-4 Potencial emético moderado Emesis aguda 8 mg/día Emesis diferida 8 mg/día los días 2-3 Potencial emético bajo Emesis aguda 4-8 mg/día

Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al (38).

- Mínimo (extremidades, mama) riesgo: no se recomienda profilaxis antiemética. En caso de presentar EIR, se recomienda tratamiento como un bajo riesgo.

En caso de que la radioterapia se administre de forma concomitante con un agente antineoplásico, el tratamiento vendrá marcado por el potencial emético del agente antineoplásico (36-39).

TRATAMIENTO DE LA EMESIS ANTICIPATORIA

La emesis anticipatoria (EA) es una respuesta condicionada por una experiencia previa negativa con el tratamiento y que aparece antes de recibir el siguiente

ciclo. La EA la experimentan hasta un 20 % de los pacientes (48).

La forma más eficaz de controlar la EA es su prevención mediante el uso de una profilaxis antiemética adecuada antes de la administración del tratamiento antineoplásico.

La ansiedad es uno de los factores que predisponen a la aparición de EA, por lo que su control es muy complejo. Una vez que aparece deben establecerse las medidas conductuales adecuadas, como técnicas de relajación, hipnosis o la desensibilización sistemática. El empleo de benzodiazepinas también puede ayudar a su control; el lorazepam es el fármaco de elección (49). Se recomienda su uso la noche anterior y entre una y dos horas antes de la administración del tratamiento (37).

CORRESPONDENCIA:

Jesús García Gómez
 Servicio de Oncología Médica
 Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
 C/ Ramón Puga, 56
 32005 Orense
 e-mail: jesus.garcia.gomez@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

- Henson LA, Maddocks M, Evans C, et al. Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. *J Clin Oncol* 2020;38:905-14.
- Malec M, Shega JW. Management of Gastrointestinal Symptoms (Nausea, Anorexia and Cachexia, Constipation) in advanced illness. *Med Clin N AM* 2020;104:439-54.
- Walsh D, Davis M, Ripamonti C, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* 2017;25:333-40.
- Navari RM. Managing Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: What Works. *Oncology (Williston Park)* 2018;32:121-5.
- Gordon P, LeGrand SB, Walsh D. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Pharmacol* 2014;722:187191.
- Wickham RJ. Revisiting the physiology of nausea and vomiting, challenging the paradigm. *Supportive Care in Cancer* 2020;28:13-21.
- Navari RM. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Curr Treat Options in Oncol* 2020;21:14.
- Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. *NEJM* 2016;374:1356-67.
- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5Quick_Reference_5x7.pdf [acceso: 23-10-2020].
- Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *NEJM* 2008;358:2482-94.
- Mosa ASM, Hossain AM, Lovoie BJ, et al. Patient-Related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic Review. *Front. Pharmacol* 2020;11:329.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-9.
- Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-an update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80-4.
- Jordan K, Chan A, Gralla RJ, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Supportive Care in Cancer* 2017;25:271-5.
- Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the PAN European Emesis Registry. *Ann Oncol* 2012;23:1986-92.
16. consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study. *J Oncol Pract* 2014;10:68-74.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18:163-73.
- Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, et al. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis on randomized trials. *Cancer* 2000;89:2031.
- Gandara DR, Roila F, Warr D, et al. Consensus proposal for 5HT3 antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 1998;6:237.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18:163-73.
- Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT3-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2297-303.
- Schwartzbert L, Barbour SY, Morrow GR, et al. Pooled analysis of phase III clinical studies of palonosetron versus ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Support Care Cancer* 2014;22:469-77.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm>
- http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/Ni-MUH_FV14-2012.htm [acceso 11-5-2013]
- Popovic M, Warr DG, DeAngelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014;22:1685-97.
- Karhaus M, Schiel X, Ruhlmann C, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists: review of their role for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2019;12:661-80.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of Aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17:1000-6.
- Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant plus a 5-HT3 and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high dose cisplatin. Analysis of combined data from two phase III randomized trials. *Cancer* 2005;104:864-8.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-30.
- Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104:1548-55.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011;29:1495.
- Rapoport BL. Delayed Chemotherapy-Induced nausea and vomiting: pathogenesis, incidence, and current management. *Front Pharmacol* 2017;8:19.
- Schwartzberg L, Karhaus M, Rossi G, et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III studies. *Cancer Med* 2019;8(5):2064-73.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *Am Soc Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
- Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, et al. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:48-54.
- Hesketh PJ, Kris KG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:2782-97.
- Ettinger DS, et al. NCCN Guidelines: Antiemesis, Version 2.2020. April 23, 2020.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC/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:v119-33.
- De Las Peñas R, Blasco A, de Castro J, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1237-42.

40. Vardy J, Chiew KS, Galica J, et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;94:1011-5.
41. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ Liu H, et al. Olanzapine for the prevention of Chemotherapy-Induced nausea and vomiting. *NEJM* 2016;375:134-42.
42. 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.
43. Zhou JG, Huang L, Jin SH, et al. Olanzapine combined with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist (5-HT3RA) plus dexamethasone for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in high and moderate emetogenic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open* 2020; 5:e000621. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000621
44. Navari RM. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Curr Treat Options in Oncol* 2020;21:14.
45. García Gómez J, Pérez López ME, Álvarez Llosa RC. Emesis y quimioterapia. Más allá de los setrones y los antagonistas del receptor NK1. *Rev. Cancer* 2014;28:175-83.
46. García Gómez J, Pérez López ME, Álvarez Llosa RC. Emesis y quimioterapia. Más allá de los setrones y los antagonistas del receptor NK1. *Rev. Cancer* 2014;28:175-83.
47. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456.
48. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2014 Jan 5;722:172-9.
49. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13(2):117-21.