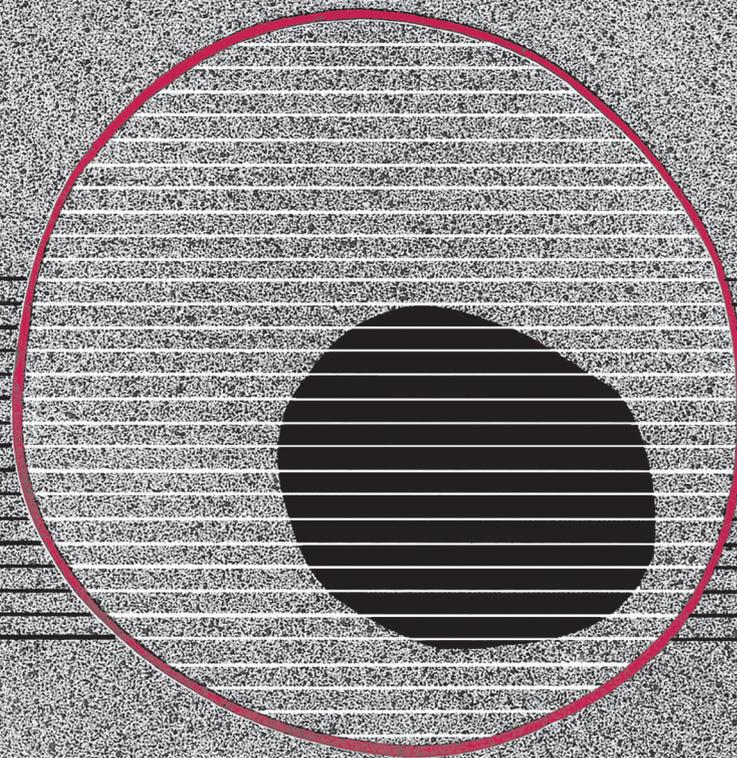


revisiones en

CANCER

CONTROL DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

VOL. 28, NUM. 4, 2014



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2014. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 28

NÚM. 4

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica. ¿Percepción o realidad? B. Moya Ortega, S. Pérez Ramírez, Y. Jerez Gilarranz, S. López-Tarruella Cobo	135
Guías clínicas para la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia antineoplásica B. García Paredes	146
Emesis y quimioterapia: papel de los setrones P. Zamora, A. Santiago, A. Gallego	156
Emesis y quimioterapia. Papel de los antagonistas del receptor del neuropéptido neuroquinina I F. Caracuel, S. Santana, M.L. Moya	167
Emesis y quimioterapia. Más allá de los setrones y los antagonistas del receptor NK1 J. García Gómez, M.E. Pérez López, R.C. Álvarez Llosa	175

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 28

No. 4

- Chemotherapy-induced emesis. Perception or reality?
B. Moya Ortega, S. Pérez Ramírez, Y. Jerez Gilarranz,
S. López-Tarruella Cobo 135
- Clinical guidelines for the prophylaxis of cancer
chemotherapy-induced emesis
B. García Paredes 146
- Emesis and chemotherapy: Role of setrons
P. Zamora, A. Santiago, A. Gallego 156
- Emesis and chemotherapy. Role of the neuropeptide
neurokinin-1 receptor antagonists
F. Caracuel, S. Santana, M.L. Moya 167
- Emesis and chemotherapy. Beyond setrons and NK-1
receptor antagonists
J. García Gómez, M.E. Pérez López, R.C. Álvarez Llosa 175

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica. ¿Percepción o realidad?

B. MOYA ORTEGA, S. PÉREZ RAMÍREZ, Y. JEREZ GILARRANZ, S. LÓPEZ-TARRUELLA COBO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La emesis inducida por quimioterapia sigue representando hoy en día una de las toxicidades más temidas por los pacientes. A pesar de la introducción de nuevos tratamientos en la profilaxis antiemética como los antagonistas de los receptores de la serotonina y más recientemente los antagonistas de los receptores de la neurokinina-1, continúa siendo un efecto secundario con alta incidencia e importantes consecuencias, tanto sobre la calidad de vida del paciente como desde el punto de vista del impacto económico. Sin embargo, diversos estudios nos muestran que, a pesar de todo esto, es un problema con frecuencia infraestimado por los profesionales sanitarios –tanto médicos oncólogos como personal de enfermería–, y por tanto tratado de forma deficiente. Por este motivo, es de gran importancia el procurar acercar la percepción que tenemos de la emesis inducida por quimioterapia a su realidad, para poder de esta manera dar soluciones adecuadas a los pacientes para el correcto manejo de este efecto secundario.

PALABRAS CLAVE: Antieméticos. Quimioterapia. Percepción.

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica (NVIQ) han sido y continúan siendo en nuestros días unos de los efectos secundarios más temidos por los pacientes (1-3), hecho que incluso se ha reflejado a lo largo de décadas a través de distintas expresiones artísticas, como la música o el mundo cinematográfico. Es importante resaltar que la emesis se mantiene como uno de los efectos adversos de la quimioterapia percibidos como más penosos por los pacientes, tanto antes como después de la era de los antagonistas del receptor de la serotonina (4). Sin embargo, ¿somos real-

ABSTRACT

To date, chemotherapy-induced emesis is still one of the most feared side effects of cancer treatment. Despite the introduction of new drugs aimed at preventing emesis such as 5-HT₃-receptor antagonists and more recently neurokinin₁-receptor antagonists, this side effect remains a significant complication of chemotherapy and has important consequences not only affecting the patients quality of life but also from an economical perspective. Nonetheless, numerous studies show that clinicians, both medical oncologists and nurses, often underestimate this adverse event and therefore the treatment is often inadequate. For this reason and effort to approach the insight that we have regarding chemotherapy-induced emesis to reality is of utmost importance in order to improve the treatment recommendations given to patients for the management of this side effect.

KEY WORDS: Antiemetics. Chemotherapy. Perception.

mente conscientes de cuánto sufren nuestros pacientes esta toxicidad, y qué consecuencias tiene para su calidad de vida y su adherencia al tratamiento quimioterápico? Por otra parte, ¿sabemos las repercusiones económicas que tiene?

En el año 1992, tras la introducción de los antagonistas de los receptores 5-HT₃, se publicó un artículo que analizaba las falsas creencias en relación al tratamiento de las NVIQ, diferenciando entre antiguos y nuevos mitos (5). Los antiguos mitos que se proponían en este artículo parecen ya superados, a la vista del importante desarrollo y mejoría en la eficacia que ha tenido la terapia antiemética en los últimos 20 años, y de los resultados publicados de

múltiples ensayos clínicos, revisiones y estudios observacionales y de calidad de vida. De hecho, actualmente, una búsqueda en Pubmed con las palabras clave “*chemotherapy induced emesis*” arroja un resultado de 17.964 artículos. Sin embargo, los nuevos mitos que se planteaban en relación con la emesis inducida por quimioterapia parecen todavía vigentes, como revisaremos a continuación. Se pretende hacer un análisis de la situación actual del problema, y de la congruencia entre esta realidad y la percepción que de él tenemos el personal sanitario, comenzando por la explicación de algunos conceptos básicos.

DE LA FISIOLOGÍA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA: DEFINICIONES. MECANISMO. EMESIS AGUDA Y RETARDADA. SEVERIDAD DE LA EMESIS

La emesis es un complejo proceso reflejo que se produce en respuesta a la ingestión de componentes tóxicos en el que están implicados diferentes órganos del organismo, entre ellos el estómago, el cerebro, los músculos abdominales y el diafragma (6). Podemos distinguir en este proceso la náusea, que sería la fase de preexpulsión del reflejo emético, acompañada de síntomas del sistema nervioso autónomo simpático (palidez, sudoración fría, salivación y taquicardia); y el vómito propiamente dicho, que es la fase de expulsión del reflejo emético y supone la coordinación de complejos movimientos de los sistemas gastrointestinal, respiratorio y musculoesquelético, y que culmina con la salida energética del contenido gástrico a través de la boca.

Los agentes quimioterápicos pueden actuar a dos niveles distintos para provocar la emesis (7,8). El pri-

mero de ellos es el mecanismo central, activando directamente la zona gatillo quimiorreceptora localizada en el área postrema del tronco cerebral (9), en el suelo del IV ventrículo. Esta zona contiene receptores muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, histamínicos y de neurokinina 1. Una vez activada esta zona se liberan neurotransmisores que estimulan el centro del vómito, localizado en el bulbo raquídeo. Además el centro del vómito se puede estimular por otras vías: desde la corteza cerebral y el sistema límbico, en respuesta a los estímulos sensoriales (olfato, gusto, vista y dolor) o a un mecanismo psíquico (vómitos anticipatorios); y desde el aparato laberíntico vestibular del oído interno en respuesta al movimiento del cuerpo.

El segundo mecanismo es el periférico, mediante el cual los agentes quimioterápicos causan irritación y daño en la mucosa gastrointestinal, que produce a su vez liberación de neurotransmisores –acetilcolina, dopamina, serotonina– por parte de las células enterocromoafines, situadas principalmente en la parte proximal del intestino delgado. Estos neurotransmisores activarían receptores que se encargan de enviar señales al centro del vómito a través de fibras aferentes vagales, previamente procesadas en el núcleo dorsal motor del vago (Fig. 1). Los neurotransmisores implicados en la emesis son:

- La *dopamina*, que actúa tanto a nivel periférico como central. Implicados aquí los fármacos anti-dopaminérgicos, aunque el principal de ellos, la metoclopramida, especialmente si se emplea a dosis altas, se cree que tiene un mecanismo antiserotoninérgico.
- La *serotonina* (5-hidroxitriptamina o 5-HT): se produce y acumula en las células enterocromafines de la mucosa gastrointestinal, y también en el sistema

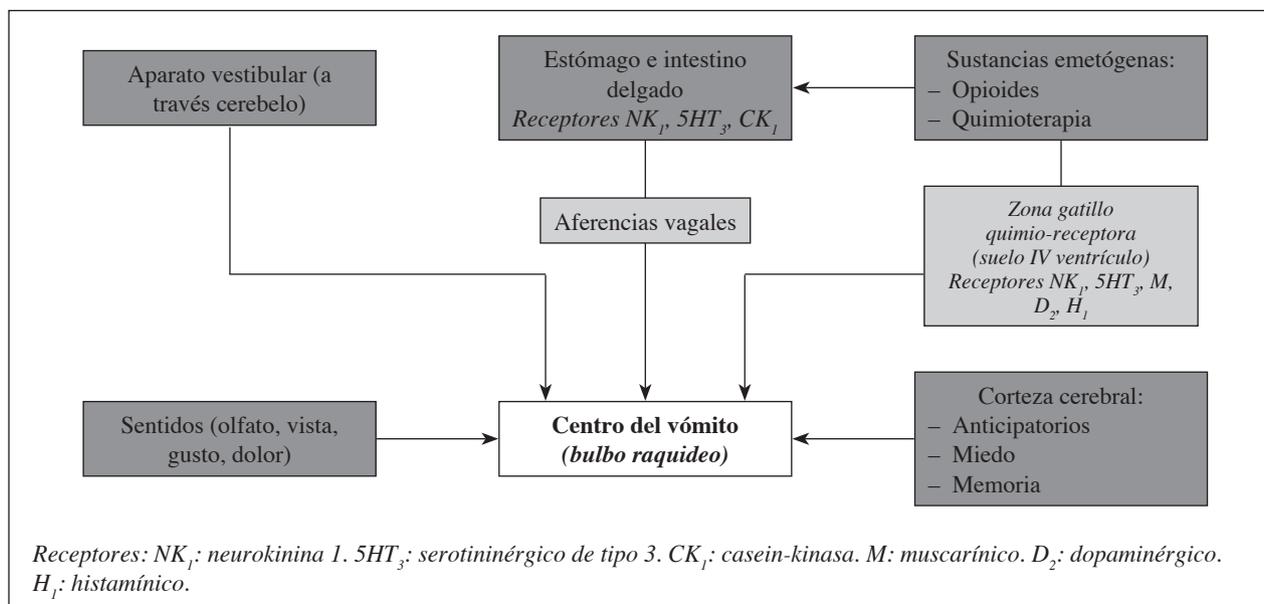


Fig. 1. El reflejo emético: estímulo, vías y receptores. Adaptado de Hesketh et al. (8).

nervioso central. Hay varios tipos de receptores de la serotonina, pero los que median en la emesis son los de tipo 3 (5-HT₃). Estos receptores se sitúan en el nervio vago aferente y en nervios espláncnicos del tracto gastrointestinal. A este nivel actúan los antagonistas de los receptores 5-HT₃, por tanto en estos fármacos predomina el mecanismo periférico.

- La *sustancia P*: localizada principalmente en la zona gatillo quimiorreceptora, en el área postrema. Se une a receptores de la neurokinina 1, principalmente localizados en el centro del vómito y en mucha menor cantidad en el tracto gastrointestinal, por tanto tiene una acción predominantemente central. Los fármacos implicados a este nivel son los antagonistas de los receptores de la neurokinina-1.
- *Otros* como la histamina –ligada sobre todo al reflejo procedente del aparato vestibular–, endorfinas, acetilcolina y cannabinoides (10,11).

Podemos distinguir distintas fases en la emesis relacionada con el tratamiento quimioterápico (12). En primer lugar, la emesis anticipatoria, que son las náuseas o vómitos que se producen previamente al inicio del tratamiento con quimioterapia, y que tienen más riesgo de sufrírselos los pacientes que han tenido NVIQ en anteriores ciclos. La máxima intensidad emética se observa en las primeras 24 horas tras la dosis de quimioterapia, es la fase que se denomina de emesis aguda. En esta fase parece que el neurotransmisor predominante que transmite el reflejo emético es la serotonina (11). Existe una segunda fase diferenciada en la que el paciente puede sufrir náuseas y vómitos, que se produce en los días 2 a 5 tras la dosis (13), fase conocida como de emesis retardada o diferida; en este caso el mediador más importante sería la sustancia P que actúa sobre los receptores NK₁ (11).

El hecho de que haya diferentes neurotransmisores implicados en cada una de las fases de la emesis inducida

por quimioterapia explica el papel que tienen los distintos fármacos antieméticos en la fase aguda y diferida, según su mecanismo de acción.

El National Cancer Institute ha definido de forma objetiva la gravedad de la emesis inducida por quimioterapia a través de los Criterios de Terminología Común para los Eventos Adversos (14) (*Common Terminology Criteria for Adverse Event CTCAE*), que gradúan de 1 a 5 la gravedad de la misma, siendo grado 1 cuando el paciente ha presentado los síntomas más leves y 5 cuando se ha producido la muerte relacionada con la emesis (Tabla I).

TIPOS DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS. MECANISMO DE ACCIÓN

El desarrollo de los fármacos antieméticos se ha ido produciendo a lo largo del tiempo, según avanzaba el conocimiento de la fisiopatología de la emesis. En los años 60 del pasado siglo se empleaban las fenotiazinas que actuaban a nivel de los neurotransmisores dopaminérgicos. En la década de los 80 se comenzaron a utilizar tanto los corticoides (15,16), como la metoclopramida a dosis altas (17), gracias a lo cual se investigó el papel de la serotonina en la emesis, y fue posible que en los años 90 apareciera el primer antagonista de los receptores de la serotonina (18,19), y se descubriera su papel en combinación con los corticoides (20,21); es en esta década cuando se profundiza en el conocimiento de los mecanismos de la emesis diferida. No es hasta el año 2003 cuando se aprueba en Europa el primer antagonista de los receptores de la neurokinina-1, aprepitant, que actúa a nivel de la sustancia P, y que demostró aumento significativo en la respuesta completa (no emesis y no necesidad de medicación antiemética de rescate) frente a ondansetrón en 3 ensayos clínicos fase III (22-24). A

TABLA I

GRADACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA DE ACUERDO A CRITERIOS CTCAE V.4.03 (14)

Grado	1	2	3	4	5
<i>Náuseas</i>	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos alimenticios	Disminución de la ingesta sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición	Inadecuada ingesta calórica o de líquidos, necesidad de nutrición enteral o parenteral o de hospitalización		
<i>Vómitos</i>	1-2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas	3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas	≥ 6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 horas, necesidad de nutrición enteral o parenteral o de hospitalización	Amenaza para la vida con necesidad de intervención urgente	Muerte

continuación se revisan los principales fármacos según su mecanismo de acción y la fase de la emesis en la que actúan:

- *Antidopaminérgicos*: fenotiazinas, butiferas como el haloperidol y la domperidona, y ortoprámidas como la metoclopramida –que a dosis altas tiene también acción antiserotoninérgica, y por tanto su papel más importante es en la emesis aguda–. En la actualidad estos fármacos no están recomendados en las guías clínicas como profilaxis antiemética ya que su eficacia ha sido superada por otros grupos de antieméticos; en la práctica clínica se emplea sobre todo la metoclopramida como medicación de rescate cuando la profilaxis no ha sido eficaz y no ha obtenido respuesta completa.
- *Glucocorticoides*: dexametasona y metilprednisolona. Su efecto antiemético se debe posiblemente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Tienen un papel importante en la emesis diferida (25,26).
- *Antihistamínicos*: difenhidramina, más ligados al reflejo procedente del aparato vestibular y con importante acción sedante. No se emplean de forma habitual en las NVIQ.
- *Olanzapina*: tiene un mecanismo combinado, ya que es un antagonista de los receptores 5-HT₃ de serotonina y de receptores D₁/D₂ de dopamina. Así mismo ha demostrado afinidad frente a receptores colinérgicos muscarínicos, receptores alfa1-adrenérgicos y receptores de histamina H₁. Aunque su principal indicación y uso en España es como antipsicótico atípico en la esquizofrenia, en las guías NCCN está contemplado su uso en la profilaxis de NVIQ, en base a varios estudios que demuestran superioridad frente a metoclopramida y no inferioridad frente a aprepitant (27,28).
- *Otros* como las benzodiacepinas, especialmente utilizadas en la emesis anticipatoria, y los cannabinoides, que actualmente en nuestro país no están aprobados como antieméticos debido a su perfil de efectos secundarios, especialmente a nivel psíquico y de sistema nervioso central.
- *Antagonistas de los receptores de la serotonina (AR 5-HT₃)*: son muy efectivos para la emesis aguda, pero menos en la retardada, debido a su mecanismo de acción predominantemente periférico. Su efecto óptimo se logra en la combinación con corticosteroides. Los fármacos de este grupo actualmente disponibles son: ondansetrón, granisetron, tropisetron, dolasetron y palonosetrón. Este último se diferencia del resto del grupo por su larga vida media (alrededor de 40 horas, en comparación con las menos de 10 horas de los otros AR 5-HT₃), lo que hace que sea más eficaz en la prevención de la emesis diferida (29,30).
- *Antagonistas de los receptores de la neurokinina-1 (AR NK₁)* (31): aprepitant (vía oral) y fosaprepitant

(vía intravenosa). En su mecanismo de acción predomina el central, actuando a nivel de las regiones cerebrales implicadas en el reflejo emético, en las que hay una elevada densidad de los receptores de la sustancia P, conocidos como NK₁. Son especialmente eficaces en el control de la emesis diferida (32). El uso de los antagonistas de estos receptores en combinación con los AR 5-HT₃ y los corticoides aumentan la actividad antiemética; sin embargo cuando se emplean como agente único o solo en combinación con corticoides son inferiores a la familia de los setrones (33). Al usarlos en combinación con corticoides es necesario disminuir la dosis de estos debido a que aumentan las concentraciones plasmáticas de dexametasona (34).

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Relacionados con el tratamiento: agente, dosis, ruta y tasa de administración

El factor más importante para el desarrollo de NVIQ es sin duda alguna el agente quimioterápico empleado. A lo largo de los años se han propuesto múltiples esquemas para definir la emetogenicidad de cada agente, pero muchos de estos esquemas presentaban limitaciones como obviar variables importantes como la dosis del fármaco, la tasa y la vía de administración y la emetogenicidad de las combinaciones de varios agentes. En el año 1997 se publicó un esquema que trataba de corregir estas limitaciones (35) dividiendo los agentes en 5 niveles, según la incidencia esperada de emesis aguda tras la infusión intravenosa corta del quimioterápico (menos de 3 horas) en pacientes adultos, en ausencia de profilaxis antiemética efectiva (Tabla II). En el año 2005 se modificó la clasificación dejando únicamente 4 niveles, señalados entre paréntesis (36): nivel 1: agentes con < 10 % de incidencia de emesis (grupo de mínimo riesgo emetógeno); nivel 2: 10-30 % incidencia emesis (grupo de bajo riesgo emetógeno); nivel 3: 30-60 % incidencia de emesis; nivel 4: 60-90 % incidencia emesis (este junto al anterior es el grupo de quimioterapia de moderado riesgo emetógeno); y nivel 5: > 90 % incidencia emesis (grupo de alto riesgo emetógeno).

Para la combinación de agentes se propuso en este mismo trabajo un algoritmo inicial que tuvo que ser modificado tras validarlo con los resultados de ensayos clínicos de fármacos antieméticos, quedando finalmente el siguiente algoritmo (35): en primer lugar, se identifica el agente más emetógeno en la combinación. La contribución de los otros agentes se calcula de la siguiente manera: los del nivel 1 no contribuyen a aumentar la emetogenicidad; la adición de uno o más agentes del nivel 2 aumenta la emetogenicidad un nivel; y el añadir agentes de los niveles 3 o 4 aumenta la emetogeni-

cidad de la combinación en un nivel por cada agente. Como se puede ver en la tabla II, se tuvo en cuenta no sólo qué agente se está empleando, sino también a qué dosis se emplea. El esquema que hemos descrito, con la modificación a 4 niveles en vez de los 5 iniciales, es el usado por las distintas guías clínicas para desarrollar las recomendaciones de uso de fármacos antieméticos en la prevención de las NVIQ.

Por último en cuanto al agente quimioterápico empleado, es importante saber que las infusiones intravenosas cortas producen más náuseas y vómitos que las largas y que el empleo de la vía oral (37), en términos generales.

Factores relacionados con el paciente (38)

- Género: Se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollar emesis inducida por quimioterapia en el género femenino (39,40), especialmente si han sufrido de emesis gravídica (41).
- Edad: la edad avanzada se relaciona con la disminución de riesgo de emesis (39,40).
- Historia consumo alcohol: los pacientes grandes consumidores de alcohol presentan menos riesgo de emesis (39).
- Los antecedentes personales de cinetosis aumentan el riesgo de NVIQ (42).
- Administración previa de QT: aquellos pacientes que han sufrido NVIQ en anteriores tratamientos con QT tienen más riesgo de sufrir emesis en posteriores tratamientos (42). Este hecho hace que sea todavía más importante la correcta profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia, pues el no conseguir un adecuado control no sólo repercute en las NVIQ que el paciente sufrirá en ese ciclo sino que hace que el paciente tenga más probabilidad de sufrir emesis en posteriores tratamientos con quimioterapia.

GUÍAS CLÍNICAS O RECOMENDACIONES DE GRUPOS DE EXPERTOS

Varias sociedades científicas nacionales e internacionales y grupos de trabajo han elaborado diferentes recomendaciones o guías clínicas para la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia, teniendo en cuenta la clasificación de los agentes quimioterápicos según el potencial emetógeno. En nuestro entorno podemos destacar entre las más usadas cuatro recomendaciones clínicas: las guías de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), que coinciden con las recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (43); las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (44); las guías desarrolladas por The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (45) y, por último, en el entorno

<i>Nivel</i>	<i>Frecuencia de emesis (%)</i>	<i>Agente</i>
4	> 90	Cisplatino Carmustina Ciclofosfamida > 1500 mg/m ² Dacarbacina Estreptozocina Esquema AC (adriamicina-ciclofosfamida)
3	31-90	Carboplatino Ciclofosfamida ≤ 1500 mg/m ² Doxorubicina Epirubicina Vinorelbina vía oral Idarubicina Ifosfamida Irinotecán Temozolamida Oxaliplatino
2	10-30	Cetuximab Panitumumab Capecitabina Docetaxel, paclitaxel Etopósido 5-FU < 1000 mg/m ² Metrotexate Mitomicina Topotecán Gemcitabina Lapatinib Mitoxantrone Pemetrexed Temsirrolimus Everolimus Trastuzumab Ixabepilona
1	< 10	Bleomicina Bevacizumab Aflibercept Vinblastina Vincristina Vinorelbina vía intravenosa Metotrexato vía oral

español, las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (46).

Las recomendaciones de estas guías coinciden en distintos aspectos, presentando entre ellas pequeñas diferencias. De forma global, en los esquemas de quimioterapia

altamente emetógena (QAE) se propone un tratamiento con un AR NK₁, combinado con un AR 5-HT₃ el día 1 y dexametasona los días 1 a 4. Para los esquemas moderadamente emetógenos (QME) se recomienda un AR 5-HT₃ el día 1 y dexametasona los días 1 a 3, utilizando sólo el AR NK₁ en pacientes seleccionados –en este caso entrarían en juego además de los factores de riesgo relacionados con el tratamiento los factores de riesgo relacionados con el paciente–. Para los esquemas de bajo riesgo emetógeno se utilizarían los corticoides únicamente para la emesis aguda, y para los de mínimo riesgo no sería necesario instaurar un tratamiento farmacológico preventivo.

Las diferencias entre las distintas guías se basan sobre todo en el fármaco de cada grupo que se recomienda (Tabla III). En el caso de la prevención de las NVIQ agudas en QAE, SEOM recomienda como AR 5-HT₃ palonosetrón, mientras que el resto de guías indican de forma genérica cualquiera de ellos. En el caso de las NVIQ agudas en QME, hay diferencias entre las recomendaciones de MASCC y ASCO, que proponen palonosetrón, mientras que NCCN y SEOM recomiendan también de forma genérica cualquiera de los AR 5-HT₃. En cuanto a la emesis diferida, no hay diferencia en el manejo en el caso de la QAE, mientras que en la QME las recomendaciones de NCCN y ASCO incluyen como posibilidad el uso de un AR 5-HT₃; en las otras dos guías no se contempla.

En cuanto al seguimiento en la práctica clínica de las guías, aunque comentaremos este aspecto de forma detenida, podemos adelantar que todavía no hemos llegado a una completa implantación de las mismas, y que esto tiene repercusiones negativas en el control de las NVIQ. De hecho, el paso de las recomendaciones de práctica clínica a la implantación en la realidad diaria del paciente oncológico es un factor crucial a considerar al evaluar la cuestión de la percepción del problema frente a su realidad.

¿PERCEPCIÓN O REALIDAD?

MAGNITUD DEL PROBLEMA: INCIDENCIA, CONSECUENCIAS, COSTE ECONÓMICO

Aunque la incidencia global de la emesis inducida por quimioterapia en el paciente oncológico es difícil de determinar –varía según múltiples factores que hemos analizado anteriormente–, varios estudios en las últimas décadas han tratado de analizar la incidencia real en la práctica clínica, tanto tras la introducción de los antagonistas de la serotonina –la familia conocida como los setrones–, como tras la aparición de los antagonistas de la neurokinina-1. En estos estudios observacionales y prospectivos realizados en la práctica clínica, de forma global y a pesar de un correcto tratamiento, la incidencia varía entre un 13-39 % para la emesis aguda y un 38-68 % para la emesis retardada (47,48). Esto nos da una idea de hasta qué punto la emesis inducida por quimioterapia es un problema todavía no solucionado. Intentaremos analizar hasta qué punto somos conscientes de esta realidad.

Pero antes de eso, ¿sabemos qué consecuencias tienen realmente las NVIQ? Podemos enumerar distintas consecuencias de esta toxicidad, tanto en relación con el paciente y su entorno como con los sistemas sanitarios en general que reflejan la importancia del problema (Fig. 2).

En cuanto al paciente, como se comenta previamente, es uno de los efectos secundarios de la quimioterapia más temidos (1-3), y por este motivo es interesante preguntarse el porqué. En primer lugar, repercuten de forma importante en la calidad de vida del paciente. En varios estudios recientes se analiza el impacto que tiene la emesis en la calidad de vida de nuestros pacientes, utilizando para ello un cuestionario validado conocido como FLIE (Functional Living Index-Emesis) (49). Un estudio multicéntrico holandés publicado en 2010 constató que el 34 % de los pacientes que experimentan NVIQ reflejaron que tuvieron un impacto significativo en su vida diaria;

TABLA III

DIFERENCIAS ENTRE LAS RECOMENDACIONES DE LAS DISTINTAS GUÍAS CLÍNICAS EN LA PROFILAXIS ANTIEMÉTICA DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

		ASCO (44)	NCCN (45)	MASCC (43)	SEOM (46)
QAE	NVIQ agudas	AR 5-HT ₃ + DXM + APR o FOSA	AR 5-HT ₃ + DXM + APR	AR 5-HT ₃ + DXM + APR	Palonosetrón + DXM + APR
	NVIQ diferidas	DXM + APR	DXM + APR	DXM + APR	DXM + APR
QME	NVIQ agudas	Palonosetrón + DXM	AR 5-HT ₃ + DXM +/- APR o FOSA	Palonosetrón + DXM	AR 5-HT ₃ + DXM
	NVIQ diferidas	Palonosetrón o DXM	AR 5-HT ₃ o APR o DXM	DXM	DXM

QAE: quimioterapia altamente emetógena. QME: quimioterapia moderadamente emetógena. AR 5-HT₃: antagonista de los receptores serotonina. DXM: dexametasona. APR: aprepitant. FOSA: fosaprepitant.

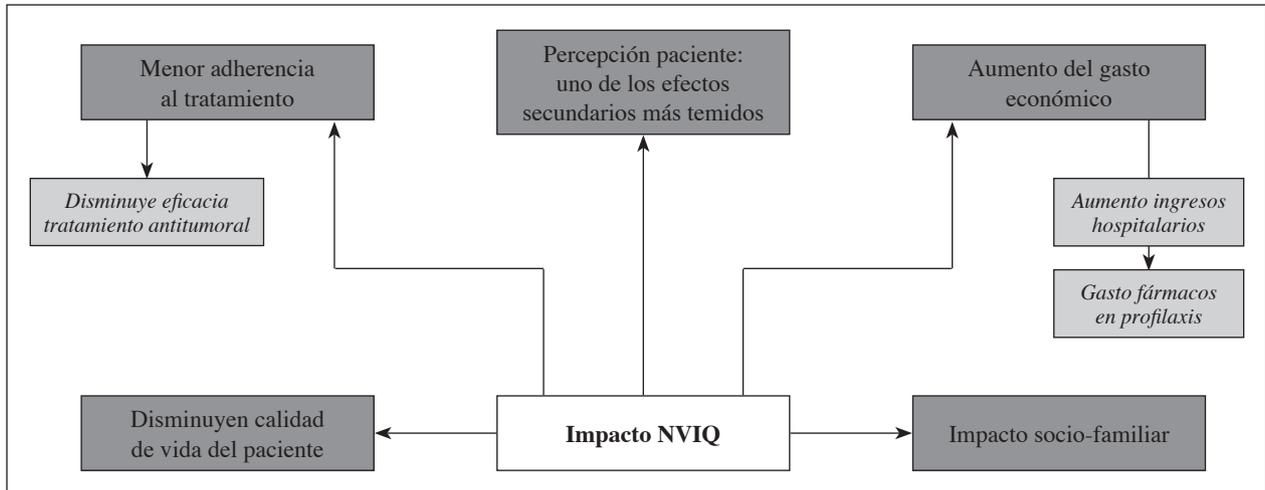


Fig. 2. Impacto de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

esto cobra gran relevancia si consideramos que en este estudio el 39 % y el 68 % de los pacientes sufrieron de náuseas agudas y retardadas, respectivamente; y el 12 % y el 23 % de vómitos agudos y retardados, respectivamente (39). Por su parte el grupo italiano de Ballatori y cols. (50) describió que alrededor del 90 % de los pacientes que experimentan náuseas y vómitos reflejaron que esto influía negativamente en su calidad de vida. Glaus y cols. en un estudio prospectivo a nivel europeo demuestran que las náuseas –que se presentan con mucha más frecuencia que los vómitos– tienen impacto negativo sobre la calidad de vida, mayor incluso que los vómitos (47), lo cual es un aspecto relevante a tener en cuenta al aproximarnos a la realidad percibida por los pacientes.

Por otro lado, influyen directamente en la salud de los pacientes ya que el presentar cuadros eméticos importantes en relación al tratamiento quimioterápico puede provocar complicaciones clínicas relevantes, como deshidratación y desequilibrios hidroelectrolíticos, requiriendo en ocasiones hasta un ingreso hospitalario para su adecuado manejo, dependiendo del grado (14). Esto puede provocar retrasos en los tratamientos, reducciones de dosis e incluso disminuir la adherencia al tratamiento con quimioterapia por parte del paciente, lo cual impacta directamente sobre la eficacia de la terapia administrada.

Además, las NVIQ no tratadas adecuadamente constituyen un gasto económico adicional. Por ejemplo, un estudio multicéntrico prospectivo observacional italiano (51) publicado en 2007, incluía 168 pacientes, de los cuales un 37 % experimentaron emesis aguda y 57 % emesis diferida. La media del coste del tratamiento de la emesis aguda y diferida por paciente en el tratamiento de las NVIQ fue de 30,03 euros para el hospital, 4,9 euros para el paciente y 26,85 euros para el Sistema Nacional de Salud. El aumento global de los costes del tratamiento antiemético en los pacientes que no conseguían un control total de las NVIQ fue de un 87 % (35,57 euros más por paciente). Un estudio canadiense observacional y prospectivo en el

mismo sentido (52) refleja también un aumento del coste en los pacientes que experimentaban emesis inducida por quimioterapia de hasta 61 dólares canadienses por paciente; en este estudio estimaban que incluyendo los costes de la pérdida de productividad –es decir, la pérdida de horas de actividad normal del paciente y sus cuidadores debida a la emesis inducida por quimioterapia–, la pérdida económica ascendía a 592 dólares canadienses. Y en un tercer estudio alemán, también observacional y prospectivo (53), se observaba que el mayor coste en relación con el tratamiento antiemético correspondía a los pacientes que experimentaban emesis, especialmente diferida.

En ocasiones el motivo de no ajustarse a las recomendaciones de las guías clínicas viene derivado del coste asociado al tratamiento con los nuevos antieméticos. El estudio europeo PEER (54) analizaba la diferencia en el control de la emesis entre los pacientes a los que se administraba terapia antiemética acorde con las guías clínicas y los que no. Este estudio señala que los pacientes que recibían antieméticos según las recomendaciones clínicas precisaban menos visitas a urgencias y menos visitas al especialista, lo que de forma lógica –aunque este aspecto no fue analizado en ese estudio– se debería traducir en menor gasto económico. Esta hipótesis se ve reforzada viendo los resultados de los estudios que analizaban el coste de los tratamientos antieméticos, que hemos mencionado más arriba: todos ellos nos hablan de que los pacientes que no consiguen un control de las NVIQ –y sabemos que esta falta de control se relaciona con no haber recibido terapia antiemética acorde con las guías clínicas– generan finalmente mayor coste económico. Es decir, que podríamos concluir que el no ajustarse a las guías clínicas por un motivo económico –ahorrar en antieméticos más onerosos–, puede resultar en un menor control de la emesis y por tanto mayor gasto final debido a las consecuencias asociadas descritas previamente.

En este sentido son interesantes también los datos de un estudio coste-efectividad del uso de aprepitant en pacien-

tes con cáncer de mama en el Reino Unido (55). En este estudio se comparaban los costes derivados de un régimen antiemético con aprepitant, ondansetrón y dexametasona frente a sólo ondansetrón, dexametasona y metoclopramida como profilaxis antiemética en la administración de quimioterapia adyuvante; el 64 % de las pacientes recibieron aprepitant mientras que el 47 % recibieron el régimen sin aprepitant. Tras los análisis pertinentes, el uso de aprepitant se demostró coste-efectivo frente al otro régimen, ya que aunque inicialmente resultaba más costoso mejoraba el control de las NVIQ y por tanto los gastos derivados de un mal control de la emesis.

INFRAESTIMACIÓN DEL PROBLEMA POR PARTE DEL PERSONAL SANITARIO

Vista la gran repercusión que la emesis inducida por quimioterapia tiene en distintos ámbitos, y la alta incidencia de emesis que experimentan los pacientes, llegamos a la siguiente pregunta: ¿hasta qué punto el personal sanitario –médicos y personal de enfermería– es consciente de la realidad de este problema?

El estudio de Grunberg y cols. publicado en el año 2004 –previo a la era de los antagonistas de los receptores de NK_1 – trataba de contestar esta pregunta (48). Este estudio observacional y prospectivo incluía pacientes que recibían QAE y QME –premedicada con fármacos antieméticos según las guías clínicas vigentes entonces– y profesionales sanitarios (oncólogos y enfermeras). Estos últimos estimaban la incidencia de la emesis aguda y diferida antes de que los pacientes recibieran el primer ciclo de quimioterapia; y los pacientes rellenaban un diario anotando los episodios de vómitos y la evaluación de las náuseas. El estudio concluía que en general el personal sanitario acierta en su predicción sobre la emesis aguda –especialmente en los vómitos y no tanto en las náuseas–, sobre todo en el caso de la QAE, pero infraestima de forma importante la incidencia de la emesis diferida. Así, en la administración de QAE la incidencia que se estimó –globalmente por oncólogos y enfermeras– en el caso de las náuseas diferidas fue de un 39 %, mientras que la real fue de un 60 %; y en cuanto a los vómitos diferidos se estimó un 22 % y la incidencia real fue de 50 %. De hecho, hasta el 76 % de los oncólogos y el 80 % de las enfermeras predicen tasas de emesis retardada inferiores a las reales. La emesis diferida fue hasta 2,5 veces superior a la aguda, y entre un 20-40 % de los pacientes presentan emesis diferida sin haber presentado emesis aguda. Por tanto, podemos concluir que la emesis diferida es frecuente, se presenta en muchas ocasiones sin acompañarse de la aguda, y además es infraestimada de manera llamativa por el personal sanitario.

¿Pero qué sucede tras la introducción de los antagonistas del receptor NK_1 ? El estudio español de Majem y cols. (56) con parecido diseño al descrito previamente, publicado en el año 2010, analizaba la percepción de la

emesis por parte de los profesionales sanitarios tras la introducción de los $AR NK_1$. En este estudio se objetivó que uno de cada tres pacientes que recibían QAE o QME experimentaban NVIQ. Para medir la concordancia entre el control real que se conseguía de la emesis y la percepción por parte del personal sanitario, se pedía a oncólogos y enfermeras que estimaran la tasa de control de la emesis inducida por quimioterapia. En el caso de los regímenes con cisplatino, en general se tendía a infraestimar el control de la emesis, tanto aguda como diferida. Esto puede deberse a que en estos pacientes se conseguía mejor control de la emesis al añadir aprepitant de lo que inicialmente se podría predecir. Sin embargo, en la QAE sin cisplatino y la QME se sobreestimaba el control de la emesis diferida. Como datos llamativos podemos citar la predicción en la QAE sin cisplatino: los oncólogos predijeron un control de las náuseas diferidas de 84,23 %, las enfermeras de 88,38 %; y la tasa de control real fue tan sólo del 55,3 %. Algo parecido pasó con los vómitos diferidos: en este caso los oncólogos predijeron un control de 89,46 %, las enfermeras de 92 %, y la tasa de control real fue del 60 %. Se plantea a la luz de estos datos que en los regímenes de QAE sin cisplatino y de QME estamos tratando de forma insuficiente las NVIQ, especialmente las diferidas, y que habría que plantear introducir un $AR NK_1$ o bien un $AR 5HT_3$ de larga vida media (palonosetrón).

Como último dato en cuanto a la infraestimación de las NVIQ por parte del personal sanitario, resaltamos un detalle de otro estudio que ya hemos comentado previamente (39), donde sorprende el dato de que el hecho de que los pacientes experimenten emesis retardada no se asocia con un aumento del tratamiento antiemético en los subsiguientes ciclos; es decir, no sólo se infraestiman los episodios de emesis diferida sino que además su aparición no influye como debería en el ajuste del tratamiento antiemético.

LA ADHERENCIA A LAS GUÍAS CLÍNICAS Y SU REPERCUSIÓN

Como hemos visto, la emesis inducida por quimioterapia tiene una incidencia elevada, y además –especialmente la diferida– es infraestimada por parte del personal sanitario, y por tanto en muchos casos infratratada. Para evaluar el grado de seguimiento de las recomendaciones clínicas en el tratamiento de las NVIQ, y la repercusión que se deriva de su no cumplimiento, se han llevado a cabo varios estudios.

El estudio europeo PEER (54), que ya hemos mencionado previamente, prospectivo y observacional, con un alto número de pacientes, buscaba comparar la proporción de pacientes vírgenes de quimioterapia que obtenían respuesta completa (no haber presentado emesis y no haber necesitado medicación de rescate) en los primeros 5 días tras la administración de quimioterapia (QAE y QME), entre aquellos que recibían tratamiento antiemé-

tico acorde con las guías clínicas y los que no lo recibían. A un 23,9 % de los pacientes que recibieron QAE no se les administró tratamiento antiemético acorde con las guías clínicas –sobre todo debido a un uso inadecuado de los AR NK₁ y los corticoides–, frente a sólo un 7,3 % de estos pacientes que sí lo recibieron; en el caso de los esquemas de QME un 29,3 % de los pacientes no recibieron antiemesis acorde con las guías, pero el 46,3 % sí la recibió. Por tanto, la profilaxis adecuada se administró menos en los pacientes que recibieron esquemas de quimioterapia de alto riesgo emetógeno. Por otro lado, el estudio reflejó que alrededor de un 10 % más de pacientes del grupo que recibió profilaxis antiemética según las recomendaciones clínicas consiguieron respuesta completa en todas las fases de la emesis frente a los que no la recibieron (59,9 % frente a 50,7 %, $p = 0,008$).

El estudio americano INSPIRE (40), también con gran número de pacientes, prospectivo y observacional, midió una prevalencia global de adherencia a las guías clínicas en el 57,3 % de los pacientes. La incidencia de los pacientes que no presentaron NVIQ (definida como no emesis y no náuseas clínicamente significativa) tras la quimioterapia fue también significativamente mayor en este grupo de pacientes comparado con los que no recibieron la profilaxis acorde con las guías clínicas (un 53,4 % frente a un 43,8 %, $p < 0,001$). El estudio llegó a la conclusión, por tanto, de que incrementar la adherencia a las guías clínicas de profilaxis antiemética podría significar una reducción en la incidencia de emesis inducida por quimioterapia.

Además de la no adherencia a las guías clínicas por parte de los oncólogos a la hora de prescribir la profilaxis antiemética, hay que tener en cuenta que en ocasiones los pacientes no cumplen adecuadamente esta profilaxis, especialmente la dirigida a tratar la emesis diferida. Un estudio destinado a medir la adherencia a los antieméticos para la fase retardada (57), que incluía pacientes con cáncer de mama, reflejaba que hasta el 42 % de las pacientes incluidas no cumplieron bien la profilaxis. Se demostró un aumento significativo en la proporción de las pacientes que consiguieron control completo de la emesis diferida (pacientes que no presentaron episodios eméticos, no necesitaron tratamiento de rescate, y no tuvieron náuseas) en aquellas que hicieron bien la profilaxis frente a las que no la hicieron (26,8 % frente a 16,4 %, $p = 0,02$); aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a la repuesta completa (no episodios eméticos, no necesidad de tratamiento de rescate) ni en cuanto a la protección completa (no episodios eméticos, no necesidad de tratamiento de rescate y no presencia de náusea clínicamente significativa).

CONCLUSIONES

Considerando todos los datos previos, podemos aventurar algunas conclusiones acerca de dónde nos encon-

tramos en el momento actual en cuanto al tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia: cuál es su realidad y cuál la percepción que de ella tenemos los oncólogos, personal de enfermería y los propios pacientes.

Hemos mencionado en la introducción un artículo acerca de los antiguos y nuevos mitos en la emesis inducida por quimioterapia (5). Tras la revisión de los datos bibliográficos disponibles podemos hacer un análisis de los mitos que se planteaban en este artículo.

Los tres “viejos mitos” descritos eran los siguientes: el pensamiento de que la emesis inducida por quimioterapia es un problema menor en el contexto de la terapia antineoplásica; la aceptación de que las náuseas y vómitos son una consecuencia inevitable del tratamiento; y, en tercer lugar, la creencia de que la terapia antiemética no era lo suficientemente eficaz como para controlar las NVIQ. Con el conocimiento progresivo de la fisiopatología de la emesis, que ha abierto el camino a la aparición de nuevas terapias, podemos decir que se han podido ir desenmascarando estos mitos.

Sin embargo, todavía los nuevos mitos descritos en este artículo siguen vigentes en nuestros días –a pesar de que tras la publicación de este se produjo un nuevo hito en el desarrollo de la terapia antiemética, con la aparición de los antagonistas de los receptores NK₁–: en primer lugar, el que la gran mayoría de los pacientes consiguen un control completo de la emesis con los nuevos tratamientos; y en segundo lugar, por tanto, que las NVIQ ya no son un problema importante para los pacientes oncológicos.

Los datos revisados permiten darnos cuenta cómo a pesar de los avances conseguidos, la emesis inducida por quimioterapia continúa siendo un problema importante: por su incidencia, todavía elevada pese a los tratamientos, muy lejos de ese “control completo” al que se refiere el primer mito; por sus consecuencias, tanto en la salud del paciente y en su calidad de vida, como económicas; y todavía más por la escasa percepción que tenemos del problema los que de alguna manera tenemos la responsabilidad de mejorarlo. Los estudios nos demuestran que infraestimamos la aparición de emesis inducida por quimioterapia –especialmente la emesis diferida, en la que hemos ido por detrás en su conocimiento y por tanto en su tratamiento–; y que además en muchas ocasiones no nos ajustamos bien a las recomendaciones de las guías clínicas, y eso repercute de forma directa en un peor control de las náuseas y vómitos.

¿Percepción o realidad? Todavía nos queda camino por recorrer hasta conseguir que nuestra percepción se adecue a la realidad en el campo de la emesis inducida por quimioterapia. Y recorrer este camino es de gran importancia, porque si no se conoce el problema no se pueden poner soluciones adecuadas. Por tanto, es importante que tomemos consciencia de la realidad en la que nos movemos, y tratemos, por un lado, de ajustarnos mejor a las recomendaciones clínicas a la hora de prescri-

bir el tratamiento antiemético; y por otro que procuremos evaluar mejor tras cada ciclo la incidencia real de emesis en el paciente para realizar los ajustes necesarios en los fármacos que pautamos. De esta manera sabemos que podremos mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, su adherencia a los tratamientos e incluso disminuir el impacto económico que la emesis inducida por quimioterapia produce.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz Moya Ortega
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: bea_moya@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: Insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2005;13(4):219-27.
- Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996;7(2):189-95.
- Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, et al. On the receiving end -Patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19(2):203-8.
- De Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: The influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer* 1997;76(8):1055-61.
- Martin M. Myths and realities of antiemetic treatment. *Br J Cancer Suppl* 1992;19:S46-50; discussion S50-53.
- Garrett K, Tsuruta K, Walker S, Jackson S, Sweat M. Managing nausea and vomiting. *Current strategies. Crit Care Nurse* 2003;23(1):31-50; quiz 51-52.
- Saito R, Takano Y, Kamiya H-O. Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci* 2003;91(2):87-94.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-94.
- Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5(2):193-230.
- Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993;329(24):1790-6.
- Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003;39(8):1074-80.
- Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents. *J Support Oncol* 2003;1(2):89-103.
- Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996;52(5):639-48.
- CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf [Internet]. [cited 2014 Aug 2]. Available at: <http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>
- Baker JJ, Lokey JL, Price NA, Winokur SH, Bowen J, Taylor A. Nabilone as an antiemetic. *N Engl J Med* 1979;301(13):728.
- Allan SG, Cornbleet MA, Warrington PS, Golland IM, Leonard RC, Smyth JN. Dexamethasone and high dose metoclopramide: Efficacy in controlling cisplatin induced nausea and vomiting. *Br Med J Clin Res Ed* 1984;289(6449):878-9.
- Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981;305(16):905-9.
- Leibundgut U, Lancranjan I. First results with ICS 205-930 (5-HT3 receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1987;1(8543):1198.
- Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet JC, Ford HT, Challoner T, et al. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5-HT3 receptor antagonist. *Lancet* 1987;1(8548):1461-3.
- Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: A double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991;9(4):675-8.
- Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995;332(1):1-5.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97(12):3090-8.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, 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(12):2822-30.
- Roila F, Warr D, Clark-Snow RA, Tonato M, Gralla RJ, Einhorn LH, et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13(2):104-8.
- Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13(2):85-96.
- 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(6):1655-63.
- 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(5):188-95.
- Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veet S, Sleebom 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.
- Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. 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.

31. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001;9(5):350-4.
32. Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, Decramer ML, O'Brien M, Schellens JH, et al. Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2001;37(7):835-42.
33. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, Garin AM, Decramer MLA, Riviere A, et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer* 2002;94(11):3032-41.
34. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97(9):2290-300.
35. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-9.
36. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity -An update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80-4.
37. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: Relevance to clinical practice. *The Oncologist* 1999;4(3):191-6.
38. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: Analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18(9):1171-7.
39. Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JJG, Gundy CM, Aaronson NK. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: A community hospital-based study. *Support Care Cancer* 2012;20(1):107-17.
40. Gilmore JW, Peacock NW, Gu A, Szabo S, Rammage M, Sharpe J, et al. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study. *J Oncol Pract* 2014; 10(1):68-74.
41. Furukawa N, Akasaka J, Shigemitsu A, Sasaki Y, Nagai A, Kawaguchi R, et al. Evaluation of the relation between patient characteristics and the state of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(4):859-64.
42. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: Results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(5):839-848.e4.
43. MASCC_Guidelines_Spanish_2011.pdf [Internet]. [cited 2014 Aug 2]. Available at: http://www.mascc.org/assets/documents/MASCC_Guidelines_Spanish_2011.pdf
44. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
45. antiemesis.pdf [Internet]. [cited 2014 Aug 2]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
46. García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, Escobar Álvarez Y, García Mata J. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15(12):1030-6.
47. Glaus A, Knipping C, Morant R, Böhme C, Lebert B, Beldermann F, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: A European perspective. *Support Care Cancer* 2004;12(10):708-15.
48. 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.
49. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res* 1992;1(5):331-40.
50. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Betti M, Sarti S, Soru G, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007;15(2):179-85.
51. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Porrozzio S, Iannopollo M, Soru G, et al. The cost of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Italy. *Support Care Cancer* 2007;15(1):31-8.
52. Lachaine J, Yelle L, Kaizer L, Dufour A, Hopkins S, Deuson R. Chemotherapy-induced emesis: quality of life and economic impact in the context of current practice in Canada. *Support Cancer Ther* 2005;2(3):181-7.
53. Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler H-G, et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol* 2004;15(3):526-36.
54. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): The Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012;23(8):1986-92.
55. Humphreys S, Pellissier, Jones A. Cost-effectiveness of an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer in the UK. *Cancer Manag Res* 2013;215.
56. Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Pérez J, Mangués MA, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2011;19(12):1983-90.
57. Chan A, Low XH, Yap KY-L. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Manag Care Pharm JMCP* 2012;18(5):385-94.

Guías clínicas para la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia antineoplásica

B. GARCÍA PAREDES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

A pesar de los importantes avances en su manejo, la emesis inducida por quimioterapia continúa siendo uno de los efectos secundarios más temidos del tratamiento antineoplásico. En ausencia de profilaxis antiemética, entre el 70 % y el 80 % de los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia experimentará náuseas y/o vómitos. El correcto uso de los fármacos antieméticos disponibles puede evitar este indeseable efecto secundario, así como su impacto negativo en la calidad de vida, la capacidad funcional y la salud de los pacientes. Las guías antieméticas, que integran los últimos avances científicos sobre este tema, son herramientas útiles para orientar a los médicos sobre el adecuado manejo de los fármacos antieméticos. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de estas directrices, hay una creciente evidencia de que el cumplimiento y la aplicación de estas recomendaciones es menos que óptimo. Revisaremos las actuales guías antieméticas y su empleo en la práctica clínica diaria.

PALABRAS CLAVE: Náuseas. Vómitos. Quimioterapia. Tratamiento antiemético. Guías antieméticas.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances realizados en las últimas dos décadas en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y en su tratamiento, la emesis inducida por quimioterapia continúa siendo uno de los efectos secundarios más temidos por los pacientes oncológicos (1,2).

En ausencia de profilaxis antiemética, el 70-80 % de los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia experimentará náuseas y/o vómitos. El inadecuado control de estos síntomas ha demostrado tener un impacto

ABSTRACT

Despite major improvements in its management, chemotherapy induced nausea and vomiting remains one of the most feared side effects of cancer treatment. In the absence of antiemetic prophylaxis, between 70 % and 80 % of patients with cancer receiving chemotherapy will experience nausea and/or vomiting. With the correct use of the available antiemetic therapy, this unwanted side effect as well as its negative impact on the quality of life, functional capacity and patients health, can be avoided. Antiemetic guidelines, which integrate the latest clinical research on this issue, are useful tools to guide physicians in the optimal management of antiemetic drugs. However, despite the availability of these guidelines, there is an emerging evidence that adherence to, and implementation of, treatment recommendations is less than optimal. We will review the current antiemetic guidelines and how are implemented in routine clinical practice.

KEY WORDS: Nausea. Vomiting. Chemotherapy. Antiemetic therapy. Antiemetic guidelines.

negativo en la calidad de vida y en la capacidad funcional de los pacientes para llevar a cabo sus actividades diarias, así como posibles complicaciones médicas (alteraciones electrolíticas, deficiencias nutricionales, etc.) (3-5). Además, puede comprometer la adherencia al tratamiento oncológico, y por tanto su eficacia. En algunos estudios entre un 20-25 % de pacientes retrasó o rechazó continuar con quimioterapia (en algunos casos curativa) debido al mal control de la emesis inducida por la misma (6). Por último, una incorrecta profilaxis antiemética puede dar lugar a un incremento de los costes del tratamiento debido a la necesidad de emplear medicación de rescate,

y, en algunos casos, recursos hospitalarios (urgencias, hospitalizaciones, etc.) (7-10).

Sin embargo, y a pesar de la importancia del problema y de los avances logrados en los últimos años, el control de la emesis secundaria a quimioterapia continúa siendo un reto y una asignatura pendiente para los oncólogos médicos. Varios estudios han puesto de manifiesto que, con mucha frecuencia, se subestiman tanto la incidencia como las repercusiones que las náuseas y los vómitos tienen para los pacientes y para el sistema sanitario, existiendo una gran diferencia entre la percepción que los médicos y enfermeras tienen sobre la incidencia de náuseas y vómitos, y la incidencia real comunicada por los pacientes (11-13).

Por otra parte, se ha documentado que la adhesión a las recomendaciones actuales recogidas en las guías clínicas antieméticas es menos que subóptima: más del 20 % de los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena no reciben un tratamiento adecuado (14,15). Es más, existe una correlación positiva entre la adhesión a las guías clínicas por parte de los médicos y el control de la emesis post-quimioterapia. El estudio prospectivo y observacional “PEER” (Estudio Clínico del Registro Paneuropeo de Emesis), llevado a cabo en ocho países europeos (entre ellos España), ha demostrado que la profilaxis antiemética, realizada de acuerdo con las recomendaciones clínicas, aumenta significativamente la proporción de pacientes que consiguen una respuesta completa (no náuseas ni vómitos en los cinco días posteriores a recibir el ciclo de quimioterapia) con respecto a aquellos pacientes cuyos médicos no siguieron dichas recomendaciones (16). Además, el uso de recursos hospitalarios fue superior en este último grupo de pacientes, requiriendo más medicación de rescate y más visitas a

urgencias y hospitalizaciones, con el consiguiente incremento de los costes. De ahí la importancia de conocer en profundidad las guías clínicas para la profilaxis de las náuseas y los vómitos asociados con los tratamientos oncológicos.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO EN ONCOLOGÍA

El mejor tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia es la prevención. El objetivo final de la profilaxis antiemética es conseguir una respuesta completa, es decir, la desaparición de las náuseas y los vómitos durante todo el periodo de riesgo. Para la elección de la mejor terapia antiemética se deben tener en cuenta, además de los objetivos a conseguir, una serie de principios básicos generales, como son lograr una protección eficaz en todas las *fases de la emesis* y considerar detenidamente la presencia de una serie de *factores de riesgo* (Tabla I).

Según su momento de aparición en relación con el ciclo de tratamiento (modelo basado en la emesis inducida por cisplatino), se diferencian tres *tipos o fases de emesis*: aguda, diferida y anticipatoria (Fig. 1). La emesis aguda es aquella que aparece en las primeras 24 horas tras la administración de la quimioterapia, y está fundamentalmente relacionada con la serotonina. La emesis diferida o retardada, asociada con la sustancia P, aparece entre el segundo y el quinto día (incluso hasta el séptimo día) tras el tratamiento (17). Por último, la emesis anticipatoria se refiere a los episodios de emesis que aparecen antes de un ciclo de quimioterapia, y está desencadenada por diferentes estímulos como olores, sabores, recuerdos, etc., que el paciente asocia con la administración del tratamiento antineoplásico. Se trata

TABLA I
OBJETIVOS Y PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO EN ONCOLOGÍA

<i>Objetivos</i>
Prevenir la emesis tan completamente como sea posible (PRIMARIO)
Minimizar el impacto de la emesis en la calidad de vida relacionada con la salud
Que el tratamiento que sea lo más cómodo posible para los pacientes y el personal sanitario
Reducir la hospitalización, el uso excesivo de recursos sanitarios y los costes asociados
Eliminar los potenciales efectos adversos del propio tratamiento antiemético
<i>Principios generales</i>
El mejor tratamiento es la prevención
Considerar los factores de riesgo: poder emetógeno y características individuales
Proteger durante todas las fases de la emesis y desde el primer ciclo de tratamiento
Aplicar las dosis mínimas eficaces
Pautar medicación de rescate
Modificar la estrategia en ciclos subsiguientes en pacientes refractarios

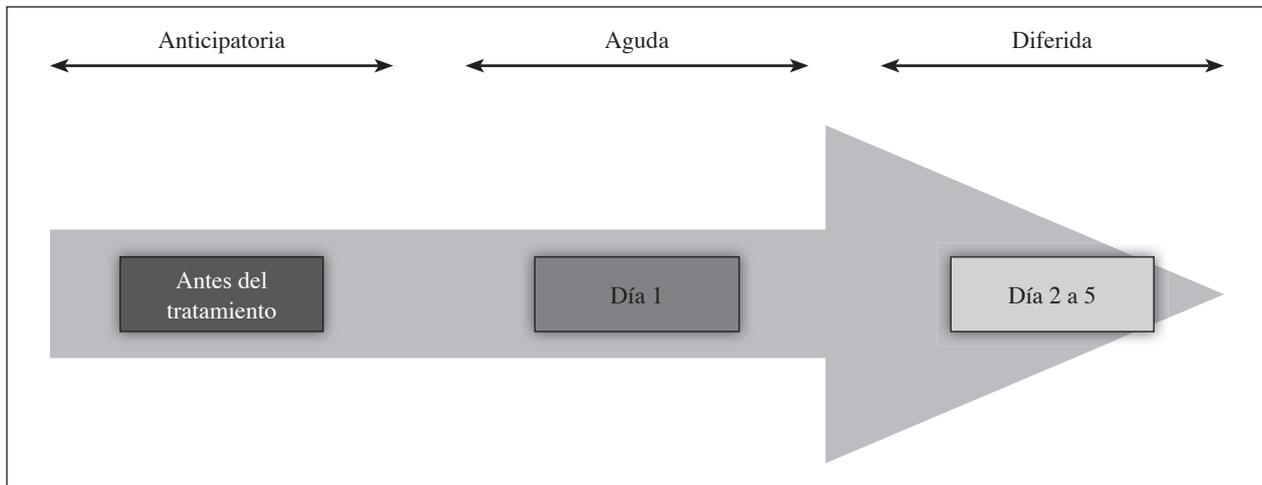


Fig. 1. Tipos de emesis según su patrón temporal de aparición.

de un reflejo condicionado, generalmente asociado con cuadros de ansiedad (18).

Realizar una profilaxis adecuada desde el inicio del tratamiento es importante, puesto que la emesis tardía está relacionada con la presencia de emesis aguda, y el hecho de presentar náuseas y vómitos durante un ciclo de quimioterapia, su severidad y duración, constituyen los principales factores de riesgo para la aparición de emesis anticipatoria.

Como hemos mencionado previamente, además del tipo de emesis, se debe tener en cuenta la presencia de una serie de *factores de riesgo* para el desarrollo de náuseas y vómitos tras la administración de un ciclo de quimio-

terapia (19) (Tabla II). Los más importantes, por ser los únicos recogidos en las guías clínicas y en los ensayos con fármacos antieméticos, son aquellos *relacionados con el tratamiento*: la dosis de los fármacos, el esquema terapéutico, la combinación con radioterapia, la vía de administración y, fundamentalmente, el *potencial emetógeno* de los agentes empleados. Los fármacos antineoplásicos se clasifican en cuatro grupos en función del porcentaje de pacientes tratados que presentan náuseas y/o vómitos en ausencia de una profilaxis antiemética adecuada: altamente emetógenos (más del 90 %), moderadamente emetógenos (30-90 %), de baja emetogenicidad (10-30 %) y mínimamente emetógenos (menos del 10 %) (Tabla III).

TABLA II
FACTORES DE RIESGO DE EMESIS POST-QUIMIOTERAPIA

<i>Relacionados con el tratamiento</i>
Potencial emetógeno de los fármacos quimioterápicos
Dosis, ruta y duración de la administración
Empleo de poliquimioterapia
Administración de ciclos repetidos de tratamiento
<i>Relacionados con el paciente</i>
Edad joven (< 50 años)
Sexo femenino
Bajo consumo de alcohol
Antecedentes de cinetosis o de hiperemesis gravídica
Mal estado general, ansiedad, expectativas negativas
<i>Otros factores de riesgo</i>
La ausencia de respuesta completa en el ciclo previo
La emesis precoz condiciona la emesis diferida y esta, a su vez, la presencia de emesis en ciclos posteriores
La presencia de náuseas pre-quimioterapia

TABLA III
 POTENCIAL EMETÓGENO DE LOS ANTINEOPLÁSICOS

<i>Potencial emetógeno</i>	<i>Fármacos antineoplásicos</i>	
<i>Alto (> 90 %)</i>	Cisplatino	Carmustina
	Mecloretamina	Lomustina
	Estreptozotocina	Dacarbazina
	Ciclofosfamida > 1.500 mg/m ²	Hexametilmelamina oral
	Dactinomicina, actinomicina D	Procarbacin oral
<i>Moderado (30-90 %)</i>	Oxaliplatino	Irinotecán
	Citarabina > 1.000 mg/m ²	Bendamustina
	Carboplatino	Ciclofosfamida
	Ifosfamida	Temozolamida
	Ciclofosfamida < 1.500 mg/m ²	Vinorelbina oral
	Azacitidina	Imatinib
	Alemtuzumab	Etopósido oral
	Doxorubicina	Mitoxantrone > 12 mg/m ²
	Daunorrubicina	Trabectedina
	Epirubicina	Treosulfán
<i>Bajo (10-30 %)</i>	Paclitaxel	Bortezomib
	Docetaxel	Cetuximab
	Mitoxantrone < 12 mg/m ²	Trastuzumab
	Topotecán	Catumaxomab
	Etopósido intravenoso	Panitumumab
	Pemetrexed	Capecitabina
	Methotrexate	Tegafur uracilo
	HCL doxorubicina liposomal iv	Fludarabina oral
	Temsirolimus	Everolimus
	Ixabepilona	Lapatinib
	Mitomicina	Lenalidomida
	Gemcitabina	Talidomida
	Cytarabina < 1.000 mg/m ²	Asparraginasas
	5-Fluoruracilo	
<i>Mínimo (< 10 %)</i>	Bleomicina	Clorambucilo
	Busulfán	Hidroxiurea
	Cladibrina	Melfalán
	Fludarabina intravenosa	Methotrexato
	Vinblastina	6-Tioguanina
	Vincristina	Gefitinib
	Vinorelbina intravenosa	Sorafenib
	Bevacizumab	Erlotinib
	Interferón	Sunitinib
	Mercaptopurina	

Sin embargo, existen otros *factores dependientes del paciente* que no se tienen en cuenta a la hora de tomar la decisión terapéutica, pero que pueden conducir a infraestimar el riesgo de emesis y, consecuentemente, a realizar una profilaxis subóptima. Entre estos factores podemos mencionar la edad joven, el sexo femenino, el antecedente de cinetosis y de hiperemesis gravídica, un bajo consumo de alcohol, el deterioro

del estado general, el insomnio, la ansiedad, el nivel de motivación y la expectativa de presentar efectos secundarios. Se debería investigar si la inclusión de estos factores en los algoritmos de decisión podría implicar un cambio en la elección del mejor tratamiento antiemético, principalmente en lo relativo a los esquemas de quimioterapia moderadamente emetógenos.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

La profilaxis antiemética está basada en el uso de fármacos dirigidos a inhibir la señal de determinados neurotransmisores implicados en el proceso de emesis, siendo la serotonina (5-hidroxitriptamina), la dopamina y la sustancia P los más importantes.

Sin embargo, existen fármacos como los corticoides, con eficacia antiemética demostrada desde hace más de 30 años, y cuyo mecanismo de acción no ha sido bien dilucidado a día de hoy (20). Se han utilizado varios tipos de esteroides, siendo los más empleados la dexametasona y la metilprednisolona, tanto como agentes únicos (en pacientes tratados con quimioterapia con bajo potencial emetógeno), como en combinación con otros fármacos (21,22), siendo eficaces tanto para la profilaxis de la fase aguda como de la diferida (23).

Antes incluso que los corticoides, las primeras investigaciones en el campo de la emesis secundaria a quimioterapia se centraron en el empleo de antagonistas de los receptores de dopamina, como fenotiazinas, butirofenonas u ortopramidas como la metoclopramida, que demostraron eficacia antiemética (24,25), aunque a costa de una importante toxicidad. Se consideran fármacos de bajo índice terapéutico, al igual que las benzodiazepinas y los cannabinoides (Tabla IV), recomendándose su uso en pacientes tratados con quimioterapia con bajo potencial emetógeno o como medicación de rescate.

El avance más importante en el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia fue el descubrimiento del papel clave de la serotonina y de su receptor 5HT3 en la fase aguda del proceso emético. Los antagonistas selectivos de este receptor, desarrollados a principios de la década de los 90, son, a día de hoy, los agentes más eficaces como tratamiento único, y constituyen el pilar fundamental de la profilaxis de las náuseas y los vómitos que aparecen durante las primeras 24 horas tras la

administración de la quimioterapia. Actualmente existen cinco fármacos disponibles: cuatro de primera generación (ondansetrón, granisetron, dolasetron y tropisetron) y uno de segunda generación (palonosetrón). A pesar de las diferencias que existen entre ellos en estructura química, afinidad por los receptores y parámetros farmacocinéticos, la equivalencia terapéutica entre los cuatro agentes de primera generación, a las dosis recomendadas, ha quedado más que demostrada en varios ensayos clínicos prospectivos, así como en un número no despreciable de metaanálisis (26-28). Además, la vía oral es equivalente a la vía intravenosa a las dosis aprobadas, y los esquemas de dosis única diaria son equiparables a los de múltiples dosis. Sin embargo, a pesar de su eficacia en la prevención de la emesis aguda, son poco activos en la emesis diferida. El palonosetrón, único representante de los antagonistas de los receptores 5HT3 de segunda generación, aprobado en la década del 2000, podría tener un papel relevante en la prevención de la emesis diferida debido a su mayor vida media (cerca de 40 horas) y su mayor afinidad por los receptores 5HT3, con respecto a los antiserotoninérgicos de primera generación (29). Por el momento, tres estudios randomizados que han comparado este fármaco con otros antagonistas más antiguos (ondansetrón y dolasetron) en la prevención de la emesis secundaria a quimioterapia altamente emetógena (30) y moderadamente emetógena (31,32), han demostrado la no inferioridad del palonosetrón en tasa de respuestas completas (objetivo primario de los estudios), siendo superior en algunos de los objetivos secundarios. Como comentaremos más adelante, se ha convertido en el fármaco antiserotoninérgico de elección en las guías clínicas, siempre que esté disponible.

El último neurotransmisor descubierto, implicado en la fisiopatología de la emesis inducida por quimioterapia, es la sustancia P. Se trata de un péptido de la familia de las taquicininas que ejerce una serie de funciones regu-

TABLA IV
FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

<i>Alto índice terapéutico</i>	
Glucocorticoides	Dexametasona, metilprednisolona
Antagonistas de 5-HT3	Ondansetrón, granisetron, tropisetron, dolasetron, palonosetrón
Antagonistas NK1	Aprepitant, fosaprepitant
<i>Bajo índice terapéutico</i>	
Antidopaminérgicos (D2)	Fenotiazinas (proclorperazina, clorpromazina, tietilperazina) Butirofenonas (haloperidol, droperidol, domperidona) Ortopramidas (metoclopramida, cisaprida)
Antihistamínicos (H1)	Difenhidramina
Benzodiazepinas	Lorazepam, diazepam
Cannabinoides	Dronabinol, nabilona
Olanzapina	

ladoras (entre ellas la inducción del vómito) a través de su unión con el receptor de neuroquinina-1 (NK1), tanto a nivel sistema nervioso central como periférico. Los antagonistas de dicho, que actúan fundamentalmente a nivel central, han sido los últimos fármacos en incorporarse como agentes antieméticos en la década del 2000. Disponemos de dos fármacos aprobados, equiparables en eficacia: uno de administración oral (aprepitant) y otro intravenoso (fosaprepitant), utilizados en combinación con antagonistas del receptor 5HT3 y con corticoides (33). Tres ensayos clínicos fase III en pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (34-36), y dos que incluyeron esquemas moderadamente emetógenos (37,38), demostraron un incremento significativo en el control de la emesis, tanto aguda como diferida, a favor de la triple terapia en comparación con el empleo de un antagonista del receptor 5HT3 y esteroides sólo. Estos datos han sido confirmados por un reciente metaanálisis que ha incluido 17 ensayos clínicos randomizados (39). Un aspecto importante que hay que considerar con respecto al aprepitant es su complejo metabolismo, llevado a cabo principalmente mediante el citocromo P-450 3A4, del que además es un moderado inductor e inhibidor. Por este motivo, es importante tener en cuenta que muchos fármacos antineoplásicos, y otros como los corticoides, que se administran de manera conjunta con el aprepitant, son metabolizados por la misma vía enzimática, lo que obliga a ajustar las dosis de los mismos (se aconseja reducción de la dosis de esteroides aproximadamente un 50 %).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo randomizado con NEPA, un nuevo fármaco que combina una dosis fija palonosetrón y de netupitant (un potente antagonista de los receptores NK1), frente a palonosetrón en monoterapia (40).

Por último, dentro de los fármacos antieméticos, debemos mencionarla olanzapina, un antipsicótico atípico que antagoniza varios receptores de neurotransmisores, entre ellos los de dopamina y los de serotonina. Varios estudios fase II han demostrado su eficacia en la prevención

de la emesis aguda, diferida y refractaria secundaria a quimioterapia, bien sola (41) o bien en combinación con antagonistas 5HT3 y dexametasona (42). En un estudio fase III de olanzapina en combinación con palonosetrón y dexametasona, frente a este doblete en combinación con aprepitant, el control completo de la emesis fue similar en ambos grupos de tratamiento, con un mejor control de las náuseas diferidas en el brazo con olanzapina (43). Sin embargo, este fármaco se debe emplear con cautela debido a sus efectos secundarios, especialmente en pacientes ancianos.

GUIAS ANTIEMÉTICAS

Teniendo en cuenta los objetivos y principios generales del tratamiento antiemético previamente comentados, y en base a la prolífica evidencia científica que avala el empleo de los fármacos disponibles, varias sociedades oncológicas internacionales han desarrollado guías de tratamiento para la prevención de la emesis aguda y tardía inducida por quimioterapia. Las cuatro principales en nuestro medio son: las guías europeas *MASCC-ESMO* (“*Multinational Association of Supportive Care in Cancer & European Society of Medical Oncology*”), las americanas de *ASCO* (“*American Society of Clinical Oncology*”), las de la *NCCN* (“*National Comprehensive Cancer Network*”) y, por último, las guías de la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)* (44-47). Desde 1998 fecha en la que se publicó la primera guía de la MASCC, basada en el consenso alcanzado en la Conferencia de Perugia, seguida, un año más tarde, de la primera de la sociedad americana de oncología, se han publicado actualizaciones periódicas de todas ellas en base a los nuevos datos procedentes de ensayos clínicos randomizados. A pesar de que cada una de las guías se elabora siguiendo diferentes metodologías, existe un alto grado de concordancia entre ellas en los aspectos en los que mayor evidencia científica existe (Tabla V). Sin embargo, también existen pequeños matices que

TABLA V
RECOMENDACIONES GENERALES DE LAS GUÍAS ANTIEMÉTICAS

<i>Potencial emetógeno de la quimioterapia</i>	<i>Profilaxis emesis aguda</i>	<i>Profilaxis emesis diferida</i>
Alto (incluido esquema AC)	Antagonista 5-HT3 + Dexametasona + Antagonista NK-1	Antagonista NK-1* + dexametasona o nada (AC)
Moderado	Antagonista 5-HT3 (preferiblemente palonosetrón) + Dexametasona	Dexametasona
Bajo	Antagonista 5-HT3 o Dexametasona o Antagonista D2	Nada
Mínimo	Nada	Nada

*Sólo en caso de usar aprepitant en la fase aguda.

diferencian unas de otras con respecto a los consejos que no tienen una fuerte evidencia científica detrás que los respalde (Tabla VI). Para realizar una determinada recomendación, todas las guías exigen un alto grado de consenso entre el grupo de expertos que participa en la confección de cada una de las guías.

MANEJO DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA SEGÚN LAS GUÍAS CLÍNICAS

QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETÓGENA

Incluyen el esquema de tratamiento AC –antraciclina + ciclofosfamida–, excepto la guía de las MASCC-ESMO que lo encuadra dentro de la quimioterapia moderadamente emetógena).

Emesis aguda

Las cuatro guías recomiendan de manera unánime la combinación de un antagonista de 5HT3, dexametasona y un antagonista del receptor NK1 (aprepitant/fosaprepitant), incluyendo el esquema AC, que, como hemos comentado, en la guía MASCC-ESMO aparece dentro del apartado de quimioterapia moderadamente emetóge-

na. El antagonista de 5HT3 recomendado por las guías de la NCCN y la SEOM es palonosetrón. La guía de la NCCN no da la opción de utilizar tropisetron como antagonista de 5HT3, y, en lugar de la triple terapia basada en un antagonista del receptor NK1, ofrece la alternativa de administrar olanzapina 10 mg oral, palonosetrón y dexametasona intravenosos antes del ciclo de quimioterapia.

Emesis diferida

Los datos disponibles indican que entre un 60 % y un 90 % de los pacientes que reciben cisplatino presentará emesis diferida en ausencia de tratamiento antiemético. Por lo tanto, la profilaxis en esta etapa es indispensable. Las cuatro guías coinciden en la administración de aprepitant los días 2 y 3 (excepto si los pacientes recibieron fosaprepitant antes del ciclo) y dexametasona los días 2 a 4 después del tratamiento antineoplásico. La guía de la MASCC-ESMO, que considera el esquema AC dentro de la quimioterapia moderadamente emetógena, sólo recomienda continuar con aprepitant los días 2-3 o ningún tratamiento en el caso de haber utilizado fosaprepitant en la fase aguda. Por último, la guía NCCN, dentro de la opción de olanzapina, recomienda mantener este fármaco a la dosis de 10 mg los días 2 a 4 del ciclo para prevenir la emesis diferida.

TABLA VI
DIFERENCIAS ENTRE LAS RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS EN QAE Y QME

	Guías MASCC = ESMO (2013)	Guías NCCN (2014)	ASCO (2011)	SEOM (2013)
Prevención de NVIQ agudas en QAE y AC	Antagonista 5HT3 + dexametasona + aprepitant	Palonosetrón + dexametasona + aprepitant* u olanzapina + palonosetrón + dexametasona	Antagonista 5HT3 + dexametasona + aprepitant/ fosaprepitant	Antagonista 5HT3 (palonosetrón) + dexametasona + aprepitant
Prevención de NVIQ tardías en QAE y AC	Dexametasona + aprepitant (QAE) aprepitant o nada (AC)	Dexametasona + aprepitant**	Dexametasona + aprepitant**	Dexametasona + aprepitant
Prevención de las NVIQ agudas em QME	Palonosetrón + dexametasona	Antagonista 5HT3 + dexametasona con o sin aprepitant o fosaprepitant u olanzapina + palonosetrón + dexametasona	Palonosetrón + dexametasona	Antagonista 5HT3 (palonosetrón) + dexametasona
Prevención de NVIQ tardías en QME	Dexametasona días 2 y 3	Antagonista 5HT3 o dexametasona o aprepitant o aprepitant + dexametasona (si se ha utilizado anti NK1 el día 1) 80 mg PO ± dexametasona 8 mg po o iv	Palonosetrón o dexametasona	Dexametasona

*Fosaprepitant 150 mg iv en dosis única. **Si se administró fosaprepitant 150 mg el día 1, sólo dar dexametasona los días 2-3. NVIQ: náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. QAE: quimioterapia altamente emetógena; AC: antraciclina y ciclofosfamida; QME: quimioterapia moderadamente emetógena.

*QUIMIOTERAPIA MODERADAMENTE EMETÓGENA**Emesis aguda*

Todas las guías aconsejan la combinación de palonosetrón intravenoso en combinación con dexametasona antes de la quimioterapia. En caso de no estar disponible palonosetrón, recomiendan utilizar preferiblemente ondansetrón o granisetrón. La guía de la NCCN aconseja el uso de un antagonista serotoninérgico (de elección: palonosetrón) en combinación con dexametasona, asociados, en casos seleccionados y cuando se considere apropiado, a un inhibidor del receptor NK1. Como alternativa a este último fármaco, y al igual que comentamos en el apartado anterior, esta guía sugiere el empleo de triple terapia basada en olanzapina (más palonosetrón y dexametasona) para pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena. La guía americana de ASCO también permite, según criterio del clínico, el uso de aprepitant o fosaprepitant en este grupo de pacientes, en combinación con cualquier antagonistas de 5HT3.

Emesis diferida

Al igual que en la fase de emesis aguda, las guías MASCC-ESMO, ASCO y SEOM recomiendan mantener la dexametasona los días 2 y 3 para prevenir la emesis tardía. En la guía NCCN el abanico de posibilidades es más amplio para este periodo: antagonista de 5HT3 (excepto en el caso de haber empleado palonosetrón antes del ciclo); dexametasona en monoterapia, o, si se ha utilizado en la fase aguda, continuar con el antagonista del receptor de neuroquinina 1 (aprepitant) con o sin dexametasona. Si se hubiese decidido la opción de olanzapina, se recomienda, al igual que para la quimioterapia altamente emetógena, mantener los días 2 a 4 del ciclo.

*QUIMIOTERAPIA CON BAJA EMETOGENICIDAD**Emesis aguda*

Las guías de la MASCC-ESMO y de la NCCN permiten varias opciones para la profilaxis antiemética en este grupo: dexametasona, antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida, proclorperazina) o de los receptores 5HT3 (excepto tropisetron en la NCCN). La guía de ASCO y la de la SEOM recomiendan dexametasona en dosis única diaria (8-12 mg), proponiendo como alternativa la guía española el empleo de metoclopramida (0,5 mg/kg).

Emesis diferida

Ninguna de las cuatro guías recomienda profilaxis rutinaria para prevenir la emesis diferida tras el tra-

tamiento con quimioterapia con bajo potencial emetógeno.

En los tres grupos anteriores, las guías de la NCCN sugieren añadir al tratamiento antiemético lorazepam e inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2 de la histamina, tanto en la fase aguda como en la emesis diferida.

QUIMIOTERAPIA MÍNIMAMENTE EMETÓGENA

Todas las guías se muestran de acuerdo en no recomendar el empleo de profilaxis antiemética de manera rutinaria.

*EMESIS EN SITUACIONES ESPECIALES**Emesis irruptiva y refractaria*

El principio del tratamiento antiemético en estos casos se basa en añadir un fármaco que actúe por un mecanismo de acción diferente al que se ha empleado como profilaxis primaria (olanzapina, antagonistas de los receptores de dopamina, benzodiazepinas, cannabinoides, antihistamínicos, etc.). En los siguientes ciclos, se debe considerar cambiar el esquema de profilaxis antiemética al recomendado para un nivel superior de emetogenicidad, o bien modificar el fármaco antiserotoninérgico (utilizado preferiblemente palonosetrón si no se había empleado), o añadir un antagonista dopaminérgico o una benzodiazepina.

Esquemas de tratamiento de varios días

Las guías de la NCCN y de la SEOM recomiendan, en el caso de tratamientos de varios días con quimioterapia altamente o moderadamente emetógena, utilizar un antagonista de 5HT3 antes de cada dosis (hasta un máximo de 5 días según las guías de la SEOM), o palonosetrón una única dosis intravenosa antes de ciclos de tratamiento de tres días, en combinación con dexametasona el primer día, y, en caso de administrar citostáticos con una alta incidencia de emesis diferida, mantener durante dos o tres días después del ciclo (NCCN) o hasta 48 horas después de haber recibido la última dosis de quimioterapia (SEOM).

Antineoplásicos orales

La guía de la NCCN recomienda, en el caso de fármacos orales altamente o moderadamente emetógenos, utilizar un antagonista de serotonina antes del ciclo, y luego mantener a diario mientras dure el tratamiento. Para los antineoplásicos con bajo o mínimo potencial emetógeno, las opciones de tratamiento incluyen un antagonista de

serotonina o bien de dopamina (metoclopramida, proclorperazina o haloperidol).

ADHESIÓN A LAS RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

Como ya se ha mencionado en la introducción, la adhesión de los profesionales sanitarios a las recomendaciones actuales de las guías para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia es baja, lo cual tiene un efecto negativo directo sobre los pacientes (16). Se han propuesto varias razones para tratar de explicar esta falta de adhesión por parte de los médicos, entre las que podemos mencionar: limitaciones institucionales, temor a los efectos adversos de los fármacos, características de los pacientes, rechazo de las recomendaciones y falta de formación de médicos y enfermeras (14,48,49). Sin embargo, no sólo el personal sanitario es responsable de los malos resultados derivados de la no adhesión a las recomendaciones. Se han descrito diferentes motivaciones que explicarían por qué puede existir una falta de compromiso por parte de los pacientes, como por ejemplo: la complejidad de los esquemas de tratamiento antiemético, la falta de información de los beneficios y efectos secundarios de los fármacos, el olvido o la omisión voluntaria de las tomas de la medicación antiemética, o bien los pacientes pueden tener otras prioridades. Por ello, es fundamental establecer una buena comunicación entre el personal sanitario y los pacientes, que debe ser precisa y puntual, y es responsabilidad de todas las personas implicadas.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de los avances conseguidos en los últimos 25 años en el tratamiento de la emesis secundaria a quimioterapia, que han culminado con la elaboración de unas guías clínicas basadas en la evidencia científica disponible, quedan varias cuestiones pendientes de resolver, ya que entre un 10 % y un 30 % de los pacientes no consiguen un control satisfactorio de estos síntomas, a pesar de recibir una profilaxis antiemética adecuada. Entre los asuntos a mejorar, debemos, en primer lugar, potenciar la adhesión de los profesionales sanitarios a las recomendaciones de tratamiento de las guías clínicas mediante la formación y sensibilización de los mismos, el seguimiento estrecho de los pacientes, la realización de protocolos estandarizados de manera conjunta con farmacia, la implicación de los farmacéuticos para revisar las prescripciones inadecuadas, etc. Además, debemos continuar con la investigación de otros posibles neurotransmisores implicados en el proceso de la emesis; desarrollar fármacos más eficaces (especialmente para el manejo de las náuseas y de la emesis diferida, cuyo control está lejos de ser óptimo), mejorar las combinaciones de los fármacos actualmente disponibles, el control de la emesis aso-

ciada con los esquemas de quimioterapia de varios días de duración y con los fármacos orales, y definir nuevos factores de riesgo que permitan identificar mejor a aquellos pacientes de alto riesgo a los que debemos tratar más intensamente (estudios farmacogenéticos).

La elección del mejor tratamiento oncológico siempre debe ir de la mano del mejor tratamiento de soporte. Sólo de este modo conseguiremos que nuestros pacientes, además de vivir más, vivan mejor.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz García Paredes
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: begarpa@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J* 2008;14(2):85-93.
- Passik SD, Kirsh KL, Rosenfeld B, et al. The changeable nature of patients' fears regarding chemotherapy: Implications for palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(2):113-20.
- Fernández-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: Impact on patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2012;20(12):3141-8.
- Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472-8.
- Ballatori E, Roila F. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:46.
- Herrstedt J. Nausea and emesis: Still an unresolved problem in cancer patients? *Support Care Cancer* 2002;10(2):85-7.
- Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer* 2011;19(1):131-40.
- Craver C, Gayle J, Balu S, et al. Clinical and economic burden of chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with cancer in a hospital outpatient setting in the United States. *J Med Econ* 2011;14(1):87-98.
- Haiderali A, Menditto L, Good M, et al. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population. *Support Care Cancer* 2011;19(6):843-51.
- Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol* 2004;15(3):526-36.
- Salsman JM, Grunberg SM, Beaumont JL, et al. Communicating about chemotherapy-induced nausea and vomiting: A comparison of patient and provider perspectives. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(2):149-57.
- Majem M, Moreno ME, Calvo N, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2011;19(12):1983-90.

13. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100(10):2261-8.
14. Kaiser R. Antiemetic guidelines: Are they being used? *Lancet Oncol* 2005;6(8):622-5.
15. Caracul F, Muñoz N, Baños U, et al. Adherence to antiemetic guidelines and control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a large hospital. *J Oncol Pharm Pract* 2014 [Epub ahead of print].
16. 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 (PEER). *Ann Oncol* 2012;23(8):1986-92.
17. Roila F, Donati D, Tambari S, et al. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 2002;10(2):88-95.
18. Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, et al. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2011;19(10):1533-8.
19. Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1997;15(1):116-23.
20. Aapro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;7(1):11-4.
21. Hesketh PJ, Harvey WH, Harker WG, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1994;12(3):596-600.
22. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995;332(1):1-5.
23. 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(19):3409-22.
24. Moertel CG, Reitemeier RJ, Gage RP. A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. *JAMA* 1963;186:116-8.
25. Saller R, Hellenbrecht D. High doses of metoclopramide or droperidol in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1199-203.
26. 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 of randomized controlled trials. *Cancer* 2000;89(11):2301-8.
27. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. Granisetron versus tropisetron for prophylaxis of acute chemotherapy-induced emesis: A pooled analysis. *Support Care Cancer* 2005;13(1):26-31.
28. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. 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.
29. Tonini G, Vincenzi B, Santini D. New drugs for chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on palonosetron. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1(1):143-9.
30. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, 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.
31. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Veet S, 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.
32. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. 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.
33. 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(11):1495-501.
34. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9.
35. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97(12):3090-8.
36. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17(6):1000-6.
37. 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(12):2822-30.
38. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: A randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010;18(4):423-31.
39. dos Santos LV1, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(17):1280-92.
40. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, 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.
41. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005;13(7):529-34.
42. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ Sr, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer* 2007;15(11):1285-91.
43. 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(5):188-95.
44. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v232-v243.
45. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. V.2.2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
47. García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, et al. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15(12):1030-6.
48. Gridelli C, Maione P, Rossi A. Corticosteroids underemployment in delayed chemotherapy-induced nausea and emesis with poor adherence to American Society of Clinical Oncology guidelines: Is this a reasonable clinical choice for the elderly? *J Clin Oncol* 2003;21(21):4066-7; author reply 4067-8.
49. Mertens WC, Higby DJ, Brown D, et al. Improving the care of patients with regard to chemotherapy-induced nausea and emesis: The effect of feedback to clinicians on adherence to antiemetic prescribing guidelines. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1373-8.

Emesis y quimioterapia: papel de los setrones

P. ZAMORA, A. SANTIAGO, A. GALLEGO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

La terapia antiemética es un logro de la oncología. Los citostáticos presentan una alta incidencia de náuseas y vómitos (NVPQ) con serias consecuencias para los pacientes y, en ocasiones, llevan a abandonar tratamientos curativos.

En los últimos años distintos fármacos se han desarrollado para esta indicación: setrones y antagonistas NK-1. Estos fármacos y los esteroides son el eje del tratamiento antiemético con tasas de respuesta completa de 70-80 % en quimioterapia altamente emetógena. Pero varios temas relacionados con NVPQ quedan pendientes de resolver: esquemas para tratamientos de varios días, náuseas tardías, vómitos refractarios o anticipatorios, individualización de la antiemesis al paciente, es decir, personalización del tratamiento antiemético, etc.

Los setrones son fármacos fundamentales en el tratamiento de las NVPQ. El último, el palonosetrón, para algunos es un fármaco superior a los anteriores por su prolongada vida media y su mecanismo de acción, para otros, no aporta ventajas teniendo en cuenta su coste.

Actualmente lo último en NVPQ es una combinación fija de palonosetrón y netupitant (NEPA) que aporta ventajas sobre los esquemas convencionales.

Aquí hacemos una revisión sobre las NVPQ incidiendo en la comparación entre los setrones y analizando los datos acerca del NEPA.

PALABRAS CLAVE: Náuseas. Vómitos. Quimioterapia. Setrones. Inhibidores NK-1. NEPA.

INTRODUCCIÓN

A pesar del tiempo transcurrido y las investigaciones realizadas a lo largo de las últimas décadas, las náuseas y los vómitos siguen siendo unos de los efectos adversos más populares y temidos de los tratamientos antitumora-

ABSTRACT

Antiemetic therapy is a one of the major achievements of oncology. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is very common and may have serious consequences for patients, even the abandonment of potentially curative treatments.

Setrons and NK-1 -antagonist have been developed in the last years to manage CINV and, in combination with steroids, constitute the backbone of antiemetic therapy. Complete responses for highly emetogenic chemotherapy range from 70 to 80 %, although improvements are still needed: Multi-day schemes, delayed nausea, refractory or anticipated vomiting, patient-customized schemes...

The last setron to be incorporated was palonosetron. It may be better than other setrons because of its prolonged half-life and mechanism of action, although its superiority has been challenged because of cost. The combination of palonosetron and a new NK-1 -antagonist, netupitant (NEPA) has recently been presented as the ultimate therapy for CINV, with some advantages over conventional schemes.

We hereby review therapy for CINV, including a comparison of setrons and recent evidence about NEPA.

KEY WORDS: Nausea. Vomiting. Chemotherapy. Setrons. NK-1 -antagonist. Netupitant.

les. Los avances en los tratamientos oncológicos que han tenido lugar en los últimos años han ido relegando, al menos en parte, a la quimioterapia como la única y más importante de las terapias sistémicas del cáncer, a un lugar menos relevante y compartido con otras terapias farmacológicas que no son tan emetizantes: hormono-

terapia, terapias antidiana, inmunoterapia, etc. A pesar de ello, actualmente, la quimioterapia todavía juega un papel muy relevante en el tratamiento de la mayor parte de los tumores y el control de las náuseas y los vómitos postquimioterapia (NVPQ) sigue siendo un reto al que los oncólogos nos enfrentamos a diario por cuanto este efecto adverso es una causa importante de deterioro de la calidad de vida de nuestros pacientes.

El conocimiento de los factores de riesgo para padecer vómitos y/o náuseas tras un tratamiento quimioterápico y la introducción en las últimas décadas de nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción frente a estos síntomas nos han permitido elaborar una serie de guías de actuación y recomendaciones terapéuticas cuyo uso generalizado consigue a día de hoy un control bastante bueno de este efecto en la mayoría de nuestros enfermos.

Pero, al igual que ocurre en la vida, en ciencia al ir avanzando surgen nuevos problemas y nuevas preguntas que hay que ir intentando resolver. En la actualidad, como hemos ya mencionado, la mayor parte de los pacientes no experimentan vómitos agudos con el tratamiento antiemético estándar, pero hay problemas que aún están por resolver: prevención de vómitos premonitorios o anticipatorios (VA), control adecuado de las náuseas posquimioterapia (NPQ), determinar los factores de riesgo para padecer náuseas, si es que son diferentes de los de los vómitos, elaborar esquemas de tratamiento preventivo ajustados a cada persona, control adecuado de vómitos tardíos, etc.

Por ello, es importante visitar el tema de las náuseas y los vómitos cada cierto tiempo a fin de poner al día nuestros conocimientos y reelaborar las guías para ir adaptándolas a los nuevos tratamientos y conocimientos. En este sentido, en este artículo intentaremos responder la cuestión del papel de los setrones en la terapéutica antiemética actual.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTQUIMIOTERÁPICOS (NVPQ)

El vómito es un mecanismo reflejo defensivo y normal que nos permite liberarnos de sustancias tóxicas que penetran en nuestro organismo a través del tubo digestivo. Algunas sustancias tóxicas en el torrente sanguíneo también son capaces de desencadenar este síntoma debido a la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora (CTZ) localizada en el área postrema en el suelo del cuarto ventrículo. En otras ocasiones determinados trastornos orgánicos, tanto del tubo digestivo como de otros órganos abdominales, se manifiestan también a través de este síntoma.

Existen diversos conceptos que debemos conocer cuando hablamos de NVPQ: en relación con el propio fenómeno emético distinguimos el vómito propiamente dicho que consiste en la expulsión del contenido gástrico de forma violenta, involuntaria y mediante un movimien-

to antiperistáltico del tubo digestivo. La náusea que consiste en una sensación subjetiva y desagradable localizada en la garganta que puede ir o no seguida de una arcada o un vómito y, finalmente, la arcada que consiste en un movimiento brusco y antiperistáltico de las porciones altas del tubo digestivo, pero que a diferencia del vómito no se acompaña de expulsión de contenido gástrico. Durante años estos síntomas se han estudiado conjuntamente y se ha considerado que eran diferentes expresiones del mismo fenómeno. En los últimos años cada vez parece más evidente que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes pueden no ser los mismos para los distintos síntomas y por ello fármacos que controlan bastante bien los vómitos no son tan eficaces con las náuseas. De hecho, desde los primeros trabajos con antieméticos se tuvo la sensación de que los efectos eran superiores sobre los vómitos y menores sobre las náuseas, aunque uno de los problemas al que desde el principio nos enfrentamos fue el de la valoración de estas últimas que sólo puede ser subjetiva y reportada por el paciente, en tanto que el vómito es un efecto medible y cuantificable y, por tanto, fácilmente evaluable. Paradójicamente el éxito de los tratamientos antieméticos ha puesto el foco sobre la náusea, y por ello está aumentando la preocupación de los investigadores por este síntoma (1). Incluso ya se han estudiado algunos fármacos que parecen ser más útiles frente a las náuseas que frente a los vómitos (2).

En relación con la presentación temporal de las NVPQ distinguimos los vómitos agudos, que aparecen en las primeras 24 horas tras la administración de la quimioterapia, los vómitos tardíos que se dan entre el 2º y el 5º día tras la quimioterapia, en ocasiones incluso llegan al día 7 o posteriores. El vómito y/o náuseas que se producen dentro de los 5 días tras la quimioterapia después de uso profiláctico de antieméticos o que requieren de "rescate" se denominan vómito o náusea incidental. Los vómitos refractarios son aquellos que ocurren en ciclos subsiguientes de quimioterapia a pesar de una profilaxis antiemética correcta. Los vómitos anticipatorios forman parte de un reflejo condicionado que aparece tras una experiencia previa de emesis postquimioterapia y consisten en la aparición de náuseas o vómitos en las horas o días previos a la administración de ciclos posteriores de tratamiento. El interés de distinguir estos conceptos radica en que su abordaje terapéutico es distinto en cada caso porque los mecanismos subyacentes a los mismos son diferentes.

El arco reflejo del vómito está compuesto por una compleja arquitectura de receptores sensoriales, vías aferentes, centros regulatorios localizados a distintos niveles en el sistema nervioso central (SNC) y vías eferentes que finalizan en una elaborada respuesta motora y autónoma común del aparato digestivo. Muchos de los receptores involucrados en este complicado mecanismo son susceptibles de ser modificados selectivamente por fármacos de forma que se altere la respuesta final: el vómito, la náusea

o ambos. El vómito secundario a quimioterapia (VPQ) se produce debido, fundamentalmente, a la estimulación de la CTZ aunque también juega un importante papel la estimulación, debida a la liberación de serotonina por las células enterocromafines, de las fibras aferentes intestinales del nervio espinal y el nervio vago (3).

En la figura 1 se muestra un esquema de la fisiopatología de las NVPQ.

En el SNC hay tres estructuras consideradas como áreas de coordinación del reflejo emético. Se encuentran en la región de la médula y tronco cerebral. El vómito es controlado por un conjunto de neuronas distribuidas por la médula en lugar de estar concentradas un centro del vómito (CV) único y bien definido. Las neuronas involucradas están entre el área postrema y el núcleo del tracto solitario (NTS). Estas áreas funcionales se encuentran cerca de los núcleos del nervio vago, la entrada más importante para el reflejo emético. El CV representa, pues, la conexión central entre los aferentes sensoriales y los eferentes motores y autonómicos involucrados en el fenómeno de la emesis.

La “zona gatillo quimiorreceptora” (CTZ) del área postrema está situada en las inmediaciones del centro del vómito y sirve para la detección de agentes nocivos que circulan en el torrente sanguíneo y en el líquido cefalorraquídeo. En esta zona confluyen además aferentes de la periferia y del laberinto. Desde aquí se proyectan las fibras neuronales al centro del vómito y al NTS.

La NTS es el núcleo sensorial del nervio vago y del nervio gloso-faríngeo, y transmite las señales aferentes desde la faringe y el tracto gastrointestinal al SNC. En el

NTS se integra la información de las neuronas activadas por las sustancias emetizantes procedentes del área postrema y los impulsos aferentes del nervio vago abdominal. Algunas neuronas del NTS reciben también aferentes del laberinto vestibular. Así, el NTS es el comienzo de una vía final común mediante la cual diferentes estímulos eméticos producen vómitos.

La parte eferente del reflejo del vómito requiere el control coordinado del diafragma, la inspiración, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la laringe, la faringe, la lengua, el esfínter esofágico inferior y fundus gástrico.

Múltiples neurotransmisores y sus receptores afines están involucrados en las NVPQ. Estos neurotransmisores y receptores operan a través de diferentes mecanismos de señalización. Los tres principales neurotransmisores son la serotonina (5-HT), la sustancia P (SP), y dopamina (4). Los receptores asociados con 5-HT y SP son 5-hidroxitriptamina (5-HT-3) y neuroquinina-1 (NK-1), respectivamente. La serotonina es el principal mediador de las señales desde el abdomen al NTS. La sustancia P transmite principalmente las señales del nervio vago a receptores NK-1 en la CTZ. El papel de la dopamina es menos claro, pero se sabe que antagonistas del receptor de dopamina son eficaces para prevenir náuseas y vómitos. Se conoce que la inhibición de algunas de estas vías reduce los VPQ y en menor medida las NPQ. Esto sugiere que las náuseas y vómitos pueden no compartir las mismas vías sino, más bien, diferentes mediadores biológicos en vías distintas.

Parece ser que las NVPQ se producen por un conjunto de estímulos tanto centrales, procedentes de la CTZ,

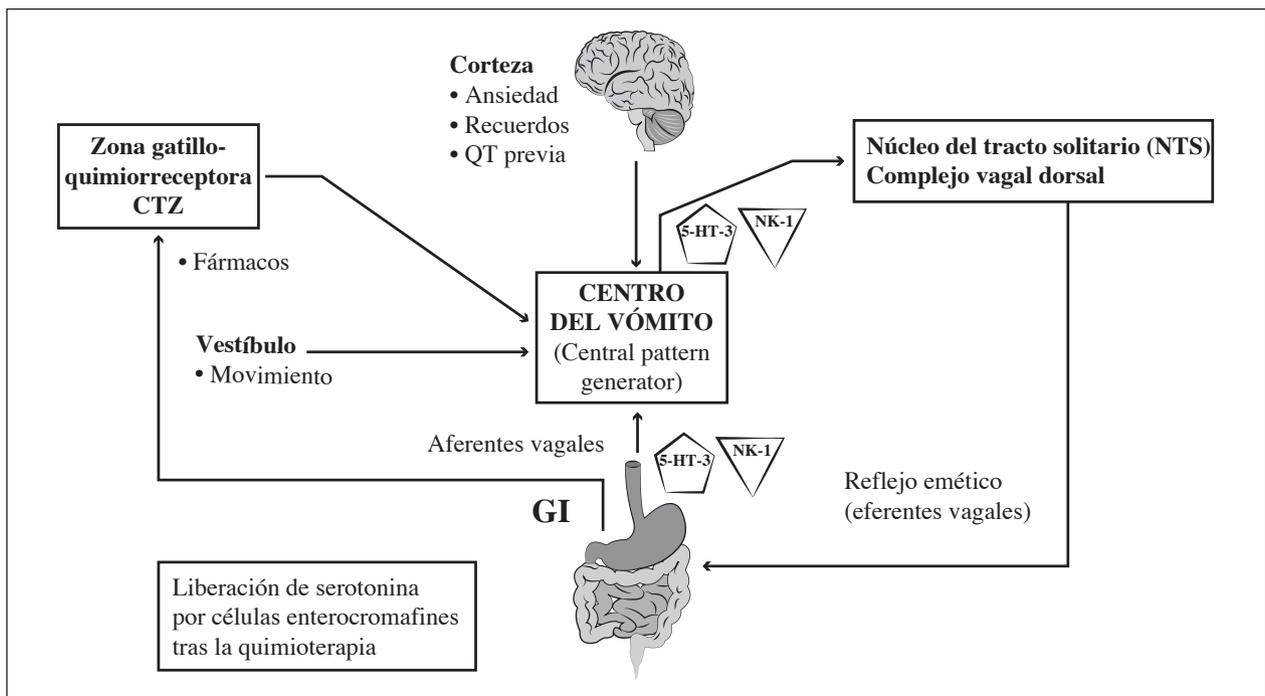


Fig. 1. Esquema simplificado del reflejo emético y de sus principales mediadores.

como periféricos mediados por la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines intestinales y canalizados por las fibras aferentes del vago a lo largo del aparato digestivo. Tanto la serotonina como la sustancia P son los mediadores más importantes en todo este proceso. Lo que parece algo diferente es la importancia relativa de los distintos mediadores a lo largo del tiempo por lo que los tratamientos para cada fase del proceso podrían variar. Las evidencias clínicas apoyan esta hipótesis, ya que los actuales tratamientos demuestran una alta eficacia en el control de la emesis aguda, un peor control de los vómitos tardíos y especialmente de las náuseas. Los ensayos clínicos que implican el uso de antagonistas del receptor 5-HT-3 y aprepitant (un antagonista del receptor NK-1) apoyan la hipótesis de que los NVPQ agudos y retardados deben tener diferentes fisiopatologías. La evidencia acumulada sugiere que los NVPQ retardados son en gran parte asociados con la activación de receptores NK-1 por SP. Además, otros neurotransmisores (por ejemplo, la dopamina) que actúan en el sistema nervioso central y periférico, pueden también estar involucrados en NVPQ agudos y retrasados.

Otras vías, además 5-HT/5-HT-3 y SP/NK-1, también están involucradas en la inducción de NVPQ, pero muy poco se sabe sobre el mecanismo por el que regulan la respuesta emética. Por ejemplo, la liberación de dopamina también puede jugar un papel en el desencadenamiento de las náuseas y vómitos; antagonistas del receptor de dopamina, por ejemplo, prometacina y metoclopramida han demostrado ser eficaces en el tratamiento de NVPQ, aunque su mecanismo de acción es menos cono-

cido. Otros mediadores y sus receptores también pueden afectar la aparición de NVPQ. Algunos de los conocidos son el ácido gamma-aminobutírico (GABA), los cannabinoides y los receptores histamínicos y muscarínicos. En la figura 2 se muestra un esquema de mediadores que pueden estar involucrados en la génesis de las NVPQ y de sus posibles inhibidores. En cuanto a la náusea propiamente dicha se conoce mucho menos que de los vómitos, pero parece ser que alguna sustancia como la vasopresina podría ser uno de los mediadores responsables de las mismas (1).

FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS NVPQ

El abordaje terapéutico de las NVPQ dependerá de varios factores especialmente el tipo de quimioterapia que vayamos a emplear, su potencial emetógeno y, por otro lado, el tipo de paciente y sus características, que determinarán un perfil de riesgo específico para cada persona. Obviamente el tipo de NVPQ que queramos tratar: inmediatos, tardíos, incidentales, refractarios o anticipatorios también determinará un abordaje diferente.

En el tratamiento de los tumores se conoce, desde el uso de la mostaza nitrogenada o gas mostaza, que los fármacos antitumorales causaban vómitos cuando los empleábamos para tratar linfomas. Con el uso de nuevos fármacos antitumorales como la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo y, especialmente con la introducción del cisplatino, en la década de los 70 se hizo evidente la

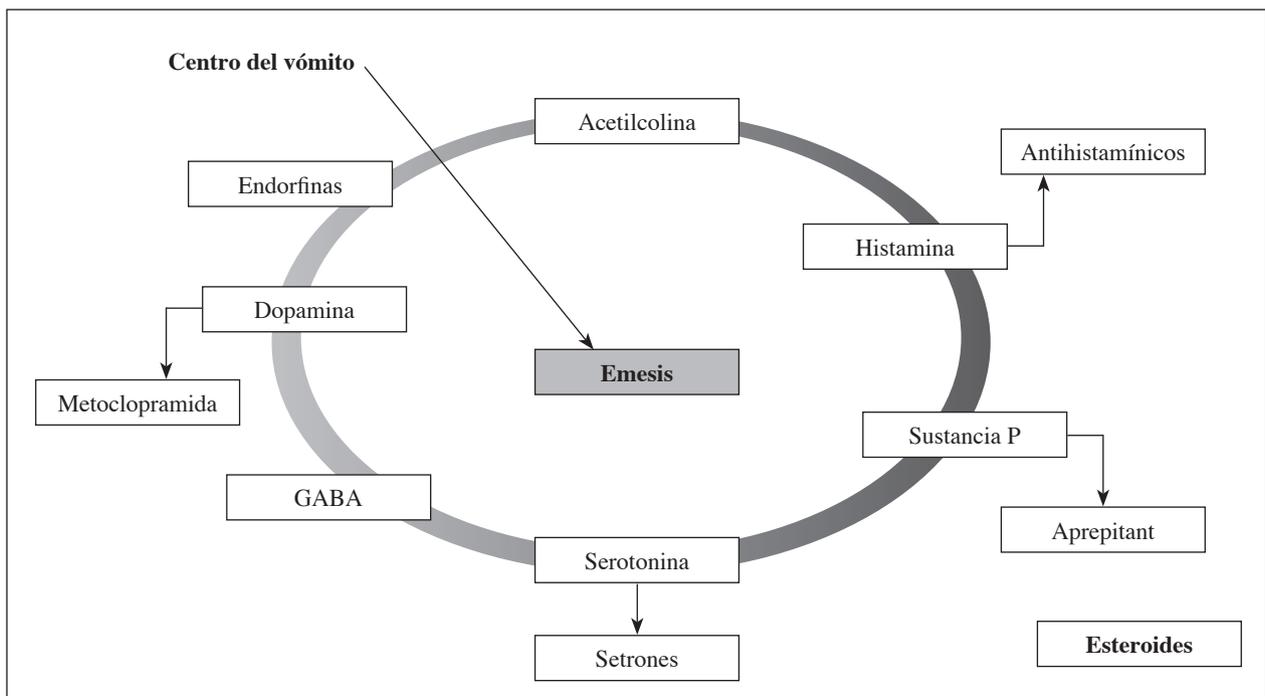


Fig. 2. Mediadores involucrados en las NVPQ con algunos de sus inhibidores.

prioridad de buscar fármacos que aliviaran los efectos eméticos de estas sustancias.

A lo largo de los últimos 40 años hemos empleado distintos tipos de fármacos antieméticos en las NVPQ. Los primeros fármacos empleados para el control de las NVPQ se basaron en la experiencia empírica del tratamiento de los mareos en el mar o con el movimiento empleando fármacos anticolinérgicos como la escopolamina y la belladona. Otros fármacos importantes inicialmente fueron los antihistamínicos como difenilhidramina y las fenotiacinas como la clorpromazina, proclorperacina y la tietilperacina. Posteriormente, en 1964, se descubrió un antidopaminérgico que bloqueaba el receptor D2, la metoclopramida, que actuaba como antiemético y procinético. Este fármaco fue el gran protagonista de la primera época de tratamientos antieméticos frente a las NVPQ especialmente provocados por el cisplatino en la década de los 70 y los 80 hasta la aparición de los primeros setrones a mediados de los 80. Estos compuestos supusieron una nueva etapa en esta historia que cambió completamente los resultados obtenidos hasta ese momento en el tratamiento de las NVPQ. Actualmente este grupo de compuesto sigue siendo el esencial para el control y la profilaxis de las NVPQ y alrededor de él se organizan todos los tratamientos antieméticos. A mediados de los 70 también se descubrió que otro compuesto llamado domperidona podía tener un efecto antiemético en los pacientes que recibían quimioterapia.

Los cannabinoides (δ -9-tetrahidrocannabinol, nabilona, levonantrólol) fueron investigados como antieméticos en quimioterapia antineoplásica a finales de 1970 y principios de 1980 y, aunque superiores al placebo y proclorperazina, no se continuaron estudiando por sus efectos secundarios y probablemente también por el descubrimiento de la eficacia antiemética de los antagonistas de los receptores 5-HT-3 unos años más tarde (1).

Fue en los años 70 con el inicio del uso del cisplatino cuando se confirmó que unos de los principales efectos secundarios de la quimioterapia antineoplásica eran las náuseas y los vómitos y que, con los tratamientos disponibles por entonces, más de la mitad de los pacientes los presentaban con una intensidad importante y durante varios días. El empleo de la metoclopramida a altas dosis permitió identificar que esta sustancia a esas dosis, además de ser un bloqueante de los receptores dopaminérgicos D2, también tenía un efecto débil sobre los receptores 5-HT-3. Miner y Sanger en la mitad de la década de los 80 fueron los primeros en publicar que un antagonista selectivo del receptor 5-HT-3 podía atenuar los vómitos en hurones (5). Es de destacar que tanto estos compuestos inhibidores selectivos de los receptores 5-HT-3 como, posteriormente, los inhibidores del receptor NK-1 fueron desarrollados específicamente para la indicación de la emesis posquimioterapia y secundariamente sus indicaciones se han extendido a otras situaciones.

La primera generación de antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT-3]): ondansetrón,

granisetron y dolasetron se desarrollaron extensamente en la década de los 90 y representaron un avance significativo y espectacular en el control de las NVPQ. En numerosos ensayos clínicos, estos 5-HT-3 antagonistas han demostrado una ventaja significativa sobre los tratamientos anteriores de las NVPQ, básicamente metoclopramida y clorotiácida, controlando aproximadamente la mitad de la emesis de los pacientes durante las primeras 24 horas y días subsiguientes después de la administración de quimioterapia. A finales de 1990, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio demostró resultados comparables entre los antagonistas del receptor 5-HT-3 de primera generación (6).

Posteriormente los bloqueantes del receptor NK-1, el primero de ellos aprepitant, mostraron en estudios aleatorizados y doble ciego que eran capaces de reducir las NVPQ retardados tras QT altamente emetógena (7,8) al añadirlos al tratamiento estándar hasta ese momento, que consistía en un inhibidor 5-HT-3 y un esteroide, habitualmente dexametasona.

Los esteroides son agentes que han estado siempre presentes en la profilaxis antiemética, sin embargo su mecanismo de acción siempre ha sido elusivo. Muchos posibles efectos se han postulado como responsables de la eficacia antiemética: la reducción de los factores proinflamatorios, una acción directa sobre el NTS, actuación directa sobre algunos neurotransmisores involucrados en las NVPQ o la reducción de la situación de estrés fisiológica (9).

Más recientemente nuevos fármacos han venido a sumarse al armamentario antiemético oncológico; entre ellos cabe destacar la olanzapina un agente antipsicótico atípico que se usa en medicina paliativa para aumentar el apetito y reducir las náuseas. La eficacia antiemética de fármaco parece debida a la alta afinidad por receptores dopaminérgicos, 5-HT-3, muscarínicos y alfa-adrenérgicos. La olanzapina combinada con palonosetrón y dexametasona ha demostrado reducir las NVPQ tras quimioterapia altamente emetógena en una medida similar a la de los antagonistas NK-1 en la emesis aguda e incluso superior en los efectos retardados, con un coste notablemente inferior (10).

La última novedad en el tratamiento antiemético ha sido la combinación de un setrón: palonosetrón y un inhibidor NK-1, netupitant, en unas dosis fijas que recientemente ha mostrado mejorar los resultados, en términos de control de NVPQ, de los esquemas convencionales.

FACTORES DE RIESGO PARA PADECER NVPQ

Desde hace años se sabe que la aparición de NVPQ es variable de unos pacientes a otros y depende de varios factores.

En parte las NVPQ dependerán del tratamiento empleado, así los fármacos oncológicos se clasifican

según su potencial emetizante en: fármacos altamente emetógenos, cuya capacidad para producir NVPQ es superior al 90 %, de los que el ejemplo más paradigmático es el cisplatino; fármacos moderadamente emetógenos, cuya capacidad de inducir NVPQ está entre el 30 % y el 90 %; y fármacos con baja capacidad para producir vómitos, es decir, que tienen un riesgo inferior al 30 % de producir emesis posquimioterapia. Esta información se ve matizada por la circunstancia de que habitualmente los tratamientos oncológicos es raro que sean con un solo fármaco, sino que suelen ser poliquimioterápicos, esto es con varios fármacos, por lo cual y, especialmente con esquemas nuevos, no siempre podemos determinar con exactitud la capacidad emetizante de una combinación concreta.

Otro de los datos que hemos de tener presente para determinar el riesgo de NVPQ de un paciente concreto son sus propias características personales. Hay datos bien conocidos que influyen claramente en el riesgo de emesis (11): el sexo, se sabe que las mujeres vomitan con más frecuencia que los hombres; la edad, también se conoce que cuanto más joven es el paciente más riesgo de padecer NVPQ; y los hábitos previos, se sabe también que las personas que toman alcohol con frecuencia vomitan menos que los que no beben. Ciertos antecedentes personales relacionados con la facilidad para vomitar en otras situaciones aumentan el riesgo de padecer NVPQ, como la hiperémesis gravídica, o los antecedentes de cinetosis, o incluso la aparición de NVPQ en tratamientos quimioterápicos previos, aumentan el riesgo de padecer los mismos en otros tratamientos posteriores. La administración concomitante de otros fármacos, como los opiáceos, puede también aumentar el riesgo. La ansiedad y la expectativa de presentar vómitos tras el tratamiento es otro factor que aumenta el riesgo de NVPQ (12).

Finalmente, y más recientemente, se han descrito nuevos factores que pueden estar relacionados con los propios tratamientos antieméticos. Se ha encontrado que el uso no ajustado a guías antieméticas de la profilaxis antiemética es un factor de riesgo para presentar NVPQ (12). Se sabe, además, que no todos los pacientes responden por igual a los setrones. Además algunos pacientes que son resistentes al tratamiento con ondansetrón pueden responder al granisetrón. Con respecto a este tema se han planteado dos posibles hipótesis. La primera es que el ondansetrón es metabolizado por el CYP2D6 y los pacientes portadores de variantes alélicas de esta enzima que causen un metabolismo ultrarrápido del ondansetrón pueden reducir su eficacia (13). Por otra parte también existen variantes alélicas de ciertas subunidades del receptor 5-HT-3 que se han relacionado con una menor eficacia de los setrones en estos pacientes. Así la presencia de estos polimorfismos podría ser predictiva del riesgo de emesis en pacientes concretos (14).

GUÍAS DE PROFILAXIS ANTIEMÉTICA

Con el exhaustivo estudio de las NVPQ y sus tratamientos pronto se hizo necesario estandarizar el uso de los mismos con el fin de que los esquemas más eficaces estuvieran a disposición de todos los pacientes oncológicos cuanto antes. Múltiples guías se han elaborado en los últimos años por distintas instituciones con recomendaciones generales para la profilaxis de las NVPQ. Las guías internacionales más conocidas son las de ASCO (American Society of Clinical Oncology) (15), las de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (16) y las de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (17). También existen guías de ámbito nacional como las elaboradas por la SEOM (Sociedad española de Oncología Médica). La mayor parte de ellas se actualizan con regularidad incorporando las más recientes novedades farmacológicas en este ámbito.

En su mayoría son muy similares; como es lógico recogen los principios básicos del tratamiento antiemético y recomiendan los mismos fármacos, si bien pueden tener pequeñas variaciones que, en general, no afectan a su eficacia para el objetivo que persiguen.

Lo que sí parece demostrado es que el seguimiento regular de las guías redonda en un importante beneficio para los pacientes ya que el control de las NVPQ que se consigue es muy superior al que se obtiene si el tratamiento queda a la libre elección del médico. A pesar de que la evidencia corre a favor del seguimiento de las guías, la adherencia generalizada a las mismas no siempre se ha conseguido (18,19).

De forma general, con pequeñas variaciones, se considera que la triple combinación de un setrón (ondansetrón, dolasetrón, granisetrón o palonosetrón), un inhibidor NK-1 (aprepitant o fosaprepitant) y un esteroide (habitualmente la dexametasona) es el tratamiento de elección para esquemas altamente o moderadamente emetógenos administrados en pautas de un día de tratamiento. Otras situaciones como esquemas de varios días de tratamiento, casos de vómitos refractarios, de vómitos anticipatorios, de náuseas persistentes, etc. no están tan bien estudiados ni resueltos. Así mismo, tampoco está bien definida la adecuación del tratamiento antiemético al riesgo particular de cada paciente para presentar NVPQ. Es decir, la terapia antiemética personalizada, en la era de la oncología personalizada, es una asignatura pendiente para los oncólogos.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT-3: SETRONES

Los receptores de 5-HT-3 se localizan en el SNC especialmente en zonas relacionadas con el reflejo del vómito, con el dolor, el sistema de recompensas, el control de la ansiedad y el conocimiento. También existen

receptores 5-HT-3 en neuronas de la periferia especialmente relacionadas con las aferentes vagales, el aparato digestivo y en células inmunes. El receptor de 5-HT-3 es el único receptor de neurotransmisor de monoaminas que sabemos que funciona como un canal iónico operado por ligando. La activación de los receptores 5-HT-3 provoca una despolarización rápida de la célula. Estos receptores se encuentran en las fibras parasimpáticas terminales en el tracto gastrointestinal, incluyendo las vías aferentes vagales y esplácnicas. En el SNC hay una alta densidad de receptores 5-HT-3 en el núcleo del tracto solitario y el área postrema. Los receptores 5-HT-3, tanto en el tracto gastrointestinal como en el sistema nervioso central, participan en la respuesta emética, proporcionando la base anatómica de la propiedad antiemética de los antagonistas del receptor 5-HT-3 (20).

Basados en la estructura del receptor 5-HT-3 y el antagonista no selectivo cocaína se formularon los primeros antagonistas del receptor selectivos y de alta afinidad: bemesetron y tropisetron, en los años 1984-1985 (21). Posteriormente nuevos compuestos fueron desarrollados hasta que el ondansetrón fue el primero en recibir la aprobación para el tratamiento de las NVPQ en 1991.

Actualmente hay varios compuestos de este grupo disponibles para el tratamiento de las NVPQ: ondansetrón, granisetron, tropisetron, dolasetron, palonosetrón, ramosetrón y azasetron. No todos tienen la aprobación administrativa en todos los países. El alosetron no está autorizado para la indicación de NVPQ y se emplea en el tratamiento del síndrome del colon irritable (20). El potencial terapéutico de estas sustancias es bastante más amplio que su indicación en NVPQ. Se han empleado, entre otras indicaciones, para el tratamiento del dolor: migraña y otros, síndrome del intestino irritable, desintoxicación de abuso de drogas, etc.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Los antagonistas selectivos de los receptores 5-HT 3 tienen propiedades antieméticas potentes que están mediadas en parte por el bloqueo de receptores 5-HT-3 en el centro del vómito y CRZ, pero sobre todo a través del bloqueo de los receptores 5-HT-3 periféricos en las fibras aferentes de los nervios vago y espinal intestinales. La acción antiemética de estos agentes se limita a la emesis debida a estimulación vagal (por ejemplo, vómitos postoperatorios o por quimioterapia); otros estímulos eméticos tales como el mareo por el movimiento no responden a estos fármacos.

Cinco agentes están disponibles: ondansetrón, granisetron, dolasetron, tropisetron y palonosetrón. Los cuatro primeros agentes (ondansetrón, granisetron, dolasetron y tropisetron) tienen una vida media en suero de 4-9 horas y se pueden administrar una vez al día por vía oral o vía intravenosa. Los cuatro primeros fármacos tienen una efi-

cazia y tolerabilidad comparables cuando se administran a dosis equipotentes. Los cuatro medicamentos se metabolizan en hígado y se eliminan por excreción renal y hepática. Sin embargo, no se requiere reducción de dosis en pacientes geriátricos o con insuficiencia renal. Para los pacientes con insuficiencia hepática, una reducción de la dosis puede ser necesaria con ondansetrón.

El palonosetrón es un agente intravenoso más nuevo que se introdujo en la clínica en 2003. Se conoce como un agente de segunda generación que tiene una mayor afinidad por el receptor 5-HT-3 y una larga vida media en suero de 40 horas.

Todos ellos son metabolizados por las isoenzimas del complejo citocromo P450, pero también en esto varían de unos a otros. Se sabe que algunos pacientes que no responden a uno de ellos pueden responder a otros y esto en parte puede ser debido a variantes alélicas de las isoenzimas que degradan el fármaco, lo que determina la existencia de metabolizadores rápidos que degradarían rápidamente el fármaco y secundariamente presentarían más náuseas y vómitos (13). Existen variantes genéticas de las subunidades del receptor que podrían jugar algún papel en este sentido (22). También se ha encontrado un polimorfismo en el gen.

Los antagonistas del receptor 5-HT-3 no inhiben receptores de dopamina o receptores muscarínicos. Por tanto no tienen efectos sobre la motilidad esofágica o gástrica, pero pueden retardar el tránsito colónico.

Todos estos compuestos muestran una alta afinidad por el receptor 5-HT-3 pero ciertamente presentan algunas diferencias entre ellos. Existen modificaciones en su vida media, como ya hemos mencionado, oscilando entre 4 horas para el ondansetrón y 40 para el palonosetrón, en la afinidad por el receptor, algunos sólo se unen a este receptor mientras que otros no son tan selectivos. Unos son fácilmente desplazables por el ligando normal, mientras que otros muestran una unión más firme y duradera al receptor. Ondansetrón y dolasetron se comportan como inhibidores competitivos que fácilmente pueden ser desplazados por el ligando normal, por el contrario tropisetron, granisetron y palonosetrón desplazan al agonista de forma más eficaz lo que se asocia a una duración de acción más prolongada (21).

Más recientemente se ha presentado una nueva forma de administración de granisetron, la forma transdérmica mediante un parche que está disponible en algunos países. Dicho parche de 52 cm², que contiene 34,3 mg de granisetron, libera 3,3 mg del fármaco diariamente y mantiene concentraciones estables en plasma de 2,2 ng/mL durante 6 días, similar a los niveles que consiguen 2 mg orales de granisetron, administrados a diario durante esos mismos días. Dos ensayos fase II y III (23) aleatorizados con más de 800 pacientes han comparado los resultados frente al mismo fármaco administrado por vía oral. No hubo diferencias en cuanto a la eficacia antiemética ni en la fase aguda ni en la retardada entre

ambas formas de administración. Los efectos adversos más frecuentes en ambos estudios fueron el estreñimiento (< 7 %) y la cefalea (< 1 %); no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el granisetron transdérmico y oral. Estos datos mostraron que granisetron transdérmico es eficaz y seguro en controlar la emesis aguda inducida por quimioterapia con potencial emetógeno alto y moderado (24).

EFFECTOS ADVERSOS

Los antagonistas de receptores 5-HT-3 son agentes bien tolerados con perfiles de seguridad excelentes. Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, mareos y estreñimiento. Todos los agentes causan una pequeña pero estadísticamente significativa prolongación del intervalo QT, lo que es más notable con dolasetron. Aunque las arritmias cardíacas no se han relacionado con dolasetron, no se debería administrar a pacientes con QT prolongado o en combinación con otros medicamentos que puedan prolongar dicho intervalo.

PAPEL ACTUAL DE LOS SETRONES EN EL TRATAMIENTO DE LAS NVPQ

En la actualidad, y como ha sucedido desde su introducción en la clínica, los setrones siguen siendo sin discusión la columna vertebral del tratamiento antiemético. Alrededor de ellos se articulan los distintos esquemas de profilaxis para los diferentes tratamientos en función de su potencial emetógeno.

Durante años se ha considerado que los setrones de primera generación serán equivalentes entre sí y a dosis equipotentes los resultados eran similares con cualquiera de ellos. La revisión sistemática de la Cochrane publicada en 2010 así lo confirmaba (25).

Desde la aparición de los primeros resultados con el agente de segunda generación, palonosetrón, ya se empezó a ver que los resultados podían ser algo mejores, al menos en términos de control de náuseas y vómitos tardíos. En parte este efecto podía ser atribuido a la vida media más prolongada, de hasta 40 horas y a una mayor afinidad por el receptor 5-HT-3 que tiene este agente (4). Sin embargo, está bien establecido que los inhibidores 5-HT-3 no tienen muchos efectos sobre las NVPQ retardados (26) por lo que se empezó a sospechar que otros mecanismos podían estar involucrados en este posible efecto.

Existen algunas diferencias entre el palonosetrón y el resto de los setrones que podrían ser la base que explicase los distintos resultados encontrados con ellos (27,28). Por un lado, la estructura química del palonosetrón es bastante diferente a la del resto de los setrones que son muy similares a la serotonina, en cambio el palonosetrón tiene una estructura tricíclica especial. Se ha especulado que el palonosetrón podría unirse a una zona especial

del receptor pero hasta ahora este extremo no ha podido demostrarse. Otro hecho que también es diferente entre los distintos setrones es la internalización del receptor que parece ser mayor con palonosetrón que con el resto de los agentes del grupo y ello conduciría a una inhibición prolongada de la función del receptor (29). También se ha visto que parece existir un entrecruzamiento entre la inhibición de los receptores NK-1 y 5-HT-3 inducida por el palonosetrón a pesar de que este fármaco no inhibe directamente el receptor NK-1 y este efecto no lo presentan el resto de los setrones (30).

Así pues, el debate actual en torno a los setrones se plantea en relación con la supuesta superioridad clínica en términos de eficacia en el control total de NVPQ del palonosetrón, el de última generación, frente a los de primera generación. La discusión es más importante si la llevamos al terreno de los costes sanitarios, dado que los primeros han perdido la patente y existen genéricos de casi todos ellos a precios muy bajos, en tanto que el palonosetrón tiene un coste más elevado. Recientemente se hacía un cálculo conservador del incremento del gasto que supondría para el Medicare americano si un 5-10 % de los pacientes en tratamiento quimioterápico recibieran palonosetrón frente a otras alternativas y se estimó que estaría en torno a 73 millones de dólares (31).

Hasta ahora se han publicado al menos cuatro revisiones que comparan directamente el empleo de los setrones de primera generación con el palonosetrón. En todos los análisis parece confirmarse la ventaja del palonosetrón sobre el resto de los setrones (32-35). Pero algunas críticas se han presentado acerca de la meticulosidad de los mismos: la principal de ellas es que quizá no se han comparado las dosis correctas, es decir, en algunos de los estudios incluidos en los metaanálisis el brazo control empleaba un setrón de primera generación en una dosis única cuando es bien conocido que la vida media de los primeros frente al segundo es claramente diferente. Además, en varios de los estudios analizados no se añadía dexametasona al esquema de tratamiento antiemético por lo que no se puede concluir que la comparación fuera con el mejor tratamiento estándar. Por otra parte, hay que decir a este respecto que la organización Cochrane ha retirado un estudio publicado hace unos años en el que comparaba los setrones en el tratamiento de la quimioterapia altamente emetógena (36) debido, al parecer, a que tiene un nuevo análisis que será publicado próximamente y que no debe ir en la línea del previo que confirmaba la equivalencia entre los de primera generación y apuntaba, si bien con un solo estudio, que el palonosetrón podía ser mejor que ellos (25). En cuanto a la seguridad parece que todos los setrones son bastante seguros, siendo posiblemente el problema más importante el alargamiento del intervalo Q-T, que puede ser algo más importante en el caso de dolasetron y ondansetrón.

A pesar de esto algunas de las instituciones que elaboran guías de profilaxis de NVPQ han recomendado el

palonosetrón sobre el resto de los setrones sin que probablemente el caso este completamente cerrado. Según ASCO se recomienda el uso preferente de palonosetrón para los regímenes moderadamente emetógenos en combinación con dexametasona (15). Según el MASCC para prevenir la náusea y el vómito agudo inducido por quimioterapia moderadamente emetógena que no sea el esquema AC se recomienda una combinación de palonosetrón más dexametasona como profilaxis estándar (17). Finalmente, según la NCCN en las recomendaciones de profilaxis de la NVPQ en quimioterapia altamente y moderadamente emetógena se menciona el palonosetrón como el setrón preferido (16).

NUEVAS COMBINACIONES: NEPA

NEPA es una combinación de dosis fijas orales de netupitant, un antagonista del receptor NK-1 nuevo y altamente selectivo y palonosetrón, un antagonista del receptor 5-HT-3 farmacológicamente distinto y clínicamente superior al resto de los setrones. Esta combinación se dirige a las dos vías fundamentales asociadas con NVPQ, tanto agudas como tardías, la vía de la serotonina y la vía mediada por sustancia P. La unión de palonosetrón con el receptor 5-HT-3 es claramente diferente del resto de los setrones; datos recientes *in vitro* han demostrado que palonosetrón no sólo inhibe de forma independiente la respuesta de la sustancia P, sino que también aumenta esta inhibición cuando se combina con netupitant. Esta sinergia *in vitro* de la combinación junto con la superioridad clínica de palonosetrón frente a otros setrones llevó a la decisión de formular una combinación de dosis fijas con netupitant, dado que esto también ofrece, según las guías, una profilaxis más adecuada y conveniente para los pacientes al tratarse de una dosis única por vía oral (37).

Recientemente acaban de publicarse, en este mismo mes de julio de 2014, los resultados de 3 estudios con esta nueva combinación de dosis fijas de netupitant y palonosetrón por vía oral. El primer estudio es un ensayo fase I/II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de búsqueda de dosis óptima de netupitant a combinar con 0,50 mg de palonosetrón. Reclutó 694 pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena que incluía platino con el objetivo de demostrar superioridad en el control de NVPQ frente a una combinación de palonosetrón más dexametasona (37). Las dosis de netupitant testadas fueron 100, 200 y 300 mg. Las tres dosis se mostraron superiores en control completo durante todas las fases (0-120 horas) y durante la fase retardada (25-120 h), sin embargo sólo la dosis de 300 mg de netupitant se mostró superior durante la fase aguda (0-24 h) y el resto de objetivos secundarios de eficacia. Estos resultados hicieron que se seleccionara la dosis de netupitant 300 mg para continuar el desarrollo del fármaco.

El primer estudio fase III se trataba de un estudio multicéntrico internacional que incluyó más de 1.400 pacientes con QT moderadamente emetógena que fueron aleatorizados a recibir palonosetrón + dexametasona frente a dexametasona + NEPA. El porcentaje de pacientes con protección completa durante la fase retardada fue significativamente mayor en el grupo de NEPA comparado con el grupo control (76,9 % frente a 69,5 %, $p = 0,001$), al igual que los porcentajes en las NVPQ totales (0-120 h) (74,3 % frente a 66,6 %, $p = 0,001$) y en fase aguda (0-24 h) (88,4 % *versus* 85,0 %, $p = 0,047$). NEPA fue bien tolerado con un perfil de seguridad similar al del grupo control (38).

El segundo estudio fase III mostró ventajas para el NEPA al compararlo con el palonosetrón más aprepitant a lo largo de varios ciclos de quimioterapia, 75 % de los pacientes recibieron al menos 4 ciclos de quimioterapia y 40 % recibieron hasta 6 ciclos. Se incluyeron en total 413 pacientes con QT moderada y altamente emetógena. Las tasas globales de RC fueron altas y constantes a través de los ciclos para ambos grupos de tratamiento, con NEPA presentaron una pequeña pero mantenida ventaja numérica (2 %-7 %) frente al grupo de control durante cada ciclo. Las tasas de RC fueron similares entre los dos grupos de tratamiento antiemético en la fase aguda mientras que las tasas durante la fase retardada de cada ciclo mejoraban con NEPA con diferencias que fueron de 2 % a 6 %. La proporción de pacientes sin náuseas importantes fue alta en ambos grupos de tratamiento, con tasas globales que fueron del 84 % al 92 % a través de los ciclos de NEPA y de 81 % a 87 % para el grupo control. Una ventaja numérica similar se demostró en las náuseas retardadas (39). En el grupo de NEPA, el porcentaje de pacientes con una RC en todos los ciclos fue similar para los pacientes que recibieron QT altamente emetógena (79 %-91 %) y el QT moderadamente emetógena (80 %-93 %). En cuanto a la seguridad de la combinación NEPA este ensayo fase III confirmó que la incidencia de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con NEPA incluyeron estreñimiento (3,6 %) y dolor de cabeza (1,0 %). Los efectos adversos no aumentaron a través de múltiples ciclos. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados en intensidad y no hubo problemas de seguridad cardiacos asociados ni clínicos ni electrocardiográficos (39).

Por tanto parece que esta nueva combinación se presenta como una alternativa muy interesante para la profilaxis antiemética en los próximos años, con la ventaja además de que se trata de un tratamiento completamente oral, si los resultados de los ensayos clínicos se confirman en la vida real.

CONCLUSIONES

Pese a los importantes avances conseguidos en los últimos 30 años en la profilaxis antiemética es evidente

que quedan temas pendientes que debemos abordar de aquí en adelante. Es probable que uno de los más complejos sea la profilaxis completa de las náuseas, tanto precoces como tardías, para ello será preciso profundizar en la investigación relacionada con la fisiopatología de este síntoma y también con su valoración; pero la terapia personalizada, es decir, ajustada a las necesidades y características concretas de cada paciente es también un reto importante que tenemos por delante. Además debemos ir adecuando los tratamientos antieméticos a los nuevos tratamientos oncológicos que no sólo van a ser quimioterápicos, sino también agentes antidiarréicos, inmunomoduladores y otros, que aunque en principio parecen menos inductores de vómitos, con mucha frecuencia son causa de náuseas persistentes.

En los próximos años debemos ir empezando a utilizar las nuevas combinaciones que van desarrollándose como el NEPA y debemos encontrar el lugar y la indicación adecuada para fármacos antiguos como la olanzapina, cannabinoides, etc. en las guías actuales de forma que cada uno de ellos encuentre su lugar más adecuado, sea más eficiente con el menor número de efectos adversos y tenga en cuenta los pacientes para los que puede resultar más útil.

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

- Andrews PL, Sanger GJ. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *Eur J Pharmacol* 2014;722:108-21.
- Cruz FM, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto P, Lerner T, Lera AT, da Costa Miranda M, et al. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study. *Support Care Cancer* 2012;20(3):601-6.
- Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting -Two new agents. *J Support Oncol* 2003;1(2):89-103.
- Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT(3) and tachykinin NK(1) receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2012;684(1-3):1-7.
- Miner WD, Sanger GJ. Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br J Pharmacol* 1986;88(3):497-9.
- 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.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97(12):3090-8.
- Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, Chien CC, Ho CM, Wang JJ. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:48-54.
- 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(5):188-95.
- Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:192-6.
- Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: Results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(5):839-48 e4.
- Kaiser R, Sezer O, Papiés A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2805-11.
- 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(10):1079-86.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
- Antiemesis. Version 2.2014. 2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(Supl.5):v232-43.
- Gomez DR, Liao KP, Giordano S, Nguyen H, Smith BD, Elting LS. Adherence to national guidelines for antiemesis prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lung cancer: A population-based study. *Cancer* 2013;119(7):1428-36.
- Hori K, Kobayashi N, Atsumi H, Nagayama A, Kondoh M, Noge I, et al. Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A nationwide survey using a distributed research network. *Support Care Cancer* 2014;22(4):969-77.
- Machuk TK. Therapeutics of 5-HT3 receptor antagonists: Current uses and future directions. *Pharmacology & Therapeutics* 2011;130(3):338-47.
- Walstab J, Rappold G, Niesler B. 5-HT(3) receptors: Role in disease and target of drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 2010;128(1):146-69.
- Niesler B, Kapeller J, Hammer C, Rappold G. Serotonin type 3 receptor genes: HTR3A, B, C, D, E. *Pharmacogenomics* 2008;9(5):501-4.
- Boccia RV, Gordan LN, Clark G, Howell JD, Grunberg SM, Sancuso Study G. 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.
25. Tuca A. Use of granisetron transdermal system in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Cancer Manag Res* 2010;2:1-12.
 26. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD006272.
 27. Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1289-94.
 28. Mori-Vogt S, Blazer M. Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(8):919-36.
 29. Thompson AJ. Recent developments in 5-HT₃ receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(2):100-9.
 30. Rojas C, Thomas AG, Alt J, Stathis M, Zhang J, Rubenstein EB, et al. Palonosetron triggers 5-HT₃ receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol* 2010;626(2-3):193-9.
 31. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG, et al. The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(2):362-8.
 32. Yeh YC, Blouin GC, Reddy P. Evidence to support use of palonosetron over generic serotonin type 3-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *American journal of health-system pharmacy*. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(6):500-6.
 33. Jin Y, Sun W, Gu D, Yang J, Xu Z, Chen J. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT₃ receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis. *Eur J Cancer Care* 2013;22(1):41-50.
 34. Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D, Tao ZL. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *The Oncologist* 2011;16(2):207-16.
 35. Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: Systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823-32.
 36. 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.
 37. Billio A, Morello E, Clarke MJ. WITHDRAWN: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD006272.
 38. 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.
 39. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328-33.
 40. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncols* 2014;25(7):1333-9.

Emesis y quimioterapia. Papel de los antagonistas del receptor del neuropéptido neuroquinina 1

F. CARACUEL, S. SANTANA, M.L. MOYA

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

La adición de antagonistas del receptor de neurokinina-1 (NK-1) a la profilaxis antiemética ha reducido sustancialmente las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Aprepitant y su profármaco fosaprepitant han demostrado, con un buen perfil de seguridad, una mejora en la prevención de emesis aguda y diferida asociada a la quimioterapia alta y moderadamente emetógena, en combinación con antagonistas del receptor 5-HT-3 y dexametasona. Otros fármacos de este grupo como casopitant, netupitant y rolapitant están en investigación en esta indicación. Los antagonistas NK-1 están también siendo estudiados como ansiolíticos, antidepresivos o antitumorales. En cuanto al uso en la población pediátrica, los estudios disponibles no son suficientes para establecer su eficacia y seguridad, aunque algunas guías recomiendan la administración de aprepitant en niños ≥ 12 años y quimioterapia altamente emetógena. Las principales sociedades científicas coinciden en sus pautas de uso para aprepitant y fosaprepitant en quimioterapia altamente emetógena y en la combinación antraciclina-ciclofosfamida.

PALABRAS CLAVE: Antiemesis. Quimioterapia. Antagonistas de la neurokinina-1. Aprepitant. Fosaprepitant.

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y vómitos siguen siendo uno de los efectos adversos al tratamiento oncológico más temidos por los pacientes. Los antagonistas del receptor 5-HT-3, dexametasona y los antagonistas del receptor NK-1 han mejorado sustancialmente nuestra capacidad para prevenir la emesis y las náuseas agudas y diferidas causadas por la quimioterapia de alto riesgo emético. Sin embargo, aún no se ha conseguido evitar completamente su aparición (1,2).

ABSTRACT

The addition of neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1) to the antiemetic regimens has significantly reduced chemotherapy-induced nausea and vomiting. Aprepitant and its prodrug fosaprepitant have shown to improve the prevention of acute and delayed emesis associated with moderate and highly emetogenic chemotherapy, in combination with dexamethasone and 5-HT-3 antagonists. They both have a good safety profile. Other drugs of this group such as casopitant, netupitant and rolapitant are under investigation in this indication. NK-1 antagonists are also being studied as anxiolytics, antidepressants or anti-tumour drugs. Regarding the use in Pediatrics, the available studies are not sufficient to establish their efficacy and safety, although some guides recommend the administration of aprepitant in children ≥ 12 years and highly emetogenic chemotherapy. The main scientific guidelines agree on their recommendations of use of fosaprepitant and aprepitant in highly and moderately emetogenic chemotherapy containing the cyclophosphamide-anthracycline combination.

KEY WORDS: Antiemetics. Chemotherapy. Neurokinin-1 receptor antagonists. Aprepitant. Fosaprepitant.

El tratamiento antiemético se basa en el control de los neurotransmisores que ocasionan las náuseas y vómitos. Estos síntomas suelen clasificarse en fase aguda cuando ocurren en las 0-24 horas tras la quimioterapia, y en fase diferida o tardía, cuando tienen lugar en las 24-120 horas después de la quimioterapia. Los receptores NK-1 se encuentran en altas concentraciones en el centro del vómito del cerebro. Cuando son activados por la sustancia P el resultado es el reflejo del vómito. Tienen distintos puntos de unión: los antagonistas de los recep-

tores NK-1 se unen profundamente, entre los segmentos transmembrana, mientras que la sustancia P se une a los dominios extracelulares del receptor (3).

El representante de este grupo de antieméticos es el aprepitant, que actúa impidiendo la unión de la sustancia P al receptor. La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) aprobó su uso en 2003 para la prevención en adultos de náuseas y vómitos agudos y diferidos asociados a la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en cisplatino y moderadamente emetógena a base de ciclofosfamida y antraciclina (4).

Fosaprepitant ha sido comercializado como profármaco de aprepitant. Administrado por vía intravenosa se convierte rápidamente en este en tejidos como riñón, pulmón e íleon. Fue aprobado en 2008 por la EMA con las mismas indicaciones que aprepitant. En 2010 la Agencia Española de Medicamentos sustituyó la dosis de 115 mg por la de 150 mg (equivalente a 130,5 mg de aprepitant) (5).

El objetivo de la presente revisión es actualizar el papel de los antagonistas del receptor NK-1 en la prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia.

APREPITANT

Aprepitant ofrece un mecanismo de acción diferente y complementario a otros antieméticos disponibles al actuar bloqueando selectivamente la unión de la sustancia P al receptor NK-1 en el sistema nervioso central. Está comercializado bajo el nombre de "Emend®". Cada envase contiene una cápsula de 125 mg y dos de 80 mg. Tras su administración vía oral, la concentración plasmática máxima se alcanza a las 4 horas.

EVIDENCIA CLÍNICA

Los beneficios de la adición de aprepitant a la terapia preventiva frente a náuseas y vómitos han sido estudiados en tres ensayos clínicos fase III randomizados en quimioterapia altamente emetógena (6-8) y otros dos ensayos en quimioterapia moderadamente emetógena (9,10).

Los estudios en pacientes que recibían quimioterapia altamente emetógena (6-8) compararon la adición de aprepitant (125 mg el día 1, 80 mg los días 2 y 3) a ondansetrón intravenoso (32 mg el día 1) y dexametasona oral (12 o 20 mg el día 1; 8 o 16 mg los días 2 y 3). En uno de ellos (8), ondansetrón fue administrado vía oral en dosis de 16 mg los días 2-4 en el brazo control. En ese mismo estudio, la dexametasona fue administrada los días 2-4 a dosis de 8 mg en el brazo de aprepitant, y de 16 mg en el brazo control, debido a la interacción de aprepitant con el CYP3A4. En los tres estudios, la adición de aprepitant mejoró significativamente la tasa de respuesta completa (ausencia de vómitos y no necesidad

de medicación de rescate). El aumento absoluto en la tasa de respuesta completa en la fase aguda a favor de aprepitant fue del 20 % ($p < 0,001$), 19 % ($p < 0,001$) y 11 % ($p = 0,003$) para los tres ensayos, respectivamente. También se observó un beneficio importante en la prevención de emesis diferida, con un aumento absoluto en la tasa de respuesta completa del 19 % ($p < 0,001$), 21 % ($p < 0,001$) y 11 % ($p = 0,004$), respectivamente.

En los dos estudios que analizaron el papel de aprepitant como antiemético en quimioterapia moderadamente emetógena (9,10), la dosis utilizada de aprepitant fue similar a la de los estudios anteriores. En ambos, ondansetrón fue administrado el día 1 en los dos brazos (8 mg dos veces al día, vía oral) y extendido a los días 2 y 3 sólo en el brazo control. La dosis de dexametasona fue de 12 mg en el día 1 en el brazo experimental y 20 mg en el control. La adición de aprepitant mejoró significativamente la prevención de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia durante el primer ciclo (aumento absoluto en respuesta completa global 9 % ($p = 0,015$) y 13 % ($p < 0,001$), respectivamente), lo cual representa un beneficio menor al obtenido en la quimioterapia altamente emetógena. Analizando únicamente la ausencia de vómitos en las primeras 120 horas, se obtuvo un beneficio absoluto del 17 % ($p < 0,001$) y 14 % ($p < 0,01$). En un análisis *post-hoc* del estudio de Rapoport se observó un beneficio más pronunciado cuando se empleaba una quimioterapia basada en adriamicina-ciclofosfamida, donde se obtenía un aumento de la respuesta completa del 16 %, en comparación con el 8,4 % obtenido en regímenes distintos (11).

Según los datos obtenidos en los estudios de aprepitant en quimioterapia altamente emetógena, el número de pacientes a tratar necesarios para que uno obtenga beneficio (NNT) es de cinco. Del 48 al 57 % de los pacientes tratados sin aprepitant experimentaron emesis o requirieron terapia de rescate, frente a un 27 %-37 % de los tratados con aprepitant. En los estudios de quimioterapia moderadamente emetógena, el NNT varía de 8 a 13 pacientes, es decir, del 44 al 58 % de los pacientes que no fueron tratados con aprepitant tuvieron vómitos o necesitaron una terapia de rescate, frente a un 31-49 % del grupo de aprepitant (11).

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Aprepitant actúa simultáneamente como sustrato, inductor e inhibidor moderado de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Es también inductor suave del citocromo CYP2C9 y de la glucuronidación (4,12). Por tanto, puede alterar el metabolismo de ciertos fármacos y cambiar sus concentraciones plasmáticas. Estas interacciones son más significativas que en otros antagonistas NK-1 al tratarse de un fármaco vía oral, debido al efecto del primer paso (13).

Los pacientes deben evitar la asociación del fármaco con pimizida, terfenadina, astemizol o cisaprida, al tratarse de combinaciones que pueden causar reacciones graves que pongan en peligro la vida del paciente (4). Por otro lado, existen múltiples agentes quimioterápicos que son metabolizados por el CYP3A4, tales como docetaxel, paclitaxel, etopósido, irinotecán, ifosfamida, imatinib, vinorelbina, vinblastina y vincristina. Es necesario tener precaución con la asociación de agentes citostáticos que sean metabolizados por el CYP3A4, aunque no se recomienda tenerlo en cuenta para el ajuste de dosis. Asimismo, aprepitant también muestra interacciones con otros fármacos, tales como dexametasona, metilprednisolona, warfarina y anticonceptivos. La dosis diaria de dexametasona oral debe reducirse un 50 % cuando se administre conjuntamente con aprepitant (4). La inducción del metabolismo de warfarina causada por aprepitant puede dar lugar a reducciones del INR clínicamente significativas, particularmente en pacientes que están en regímenes de tratamiento con warfarina (comparado con los regímenes profilácticos) (13). Esto hace necesaria una monitorización más estrecha del paciente durante el tratamiento con aprepitant y hasta 14 días después de su uso (4). Aprepitant disminuye también el AUC de fármacos anticonceptivos orales, por lo que deben asociarse otros métodos anticonceptivos durante el tratamiento con aprepitant y hasta dos meses tras la última dosis (4).

Por otro lado, distintos fármacos pueden afectar el AUC de aprepitant. La administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina) puede asociarse a un aumento del AUC de aprepitant, mientras que la administración con inductores del CYP3A4 (carbamazepina, rifampicina, fenitoína) puede llevar a una disminución de los niveles. Es posible que el perfil de interacciones entre fármacos varíe en el caso de tratamientos crónicos (13).

PERFIL DE SEGURIDAD

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 sujetos, y la mayoría de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada (4). El efecto secundario más común observado en todas las dosis es el incremento de enzimas hepáticas. Los demás efectos secundarios observados entre 1 y 10 de cada 100 pacientes fueron cefalea, vértigo, hipo, estreñimiento, diarrea, dispepsia, anorexia y astenia (14). No existen estudios que demuestren la eficacia y seguridad de un tratamiento crónico con aprepitant.

FOSAPREPITANT

Fosaprepitant ha sido aprobado como sustituto de aprepitant oral bajo el nombre comercial de "Ive-

mend®". La pauta recomendada es de 150 mg administrada mediante perfusión durante 20-30 minutos el día 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia.

BIOEQUIVALENCIA CON APREPITANT

Fosaprepitant se convierte en aprepitant en los 30 minutos posteriores a la perfusión. La semivida de aprepitant después de una dosis intravenosa de fosaprepitant es de aproximadamente 11 horas (5).

Fosaprepitant fue aprobado por la FDA gracias al estudio de bioequivalencia dirigido por Lasseter (15). Los sujetos recibían fosaprepitant i.v. 100-115 mg frente a aprepitant 125 mg. Después de la dosis de fosaprepitant 115 mg las concentraciones plasmáticas máximas de aprepitant fueron 2,5 veces mayores que con 125 mg de aprepitant. El ratio entre las AUC fue de 1,13 (IC del 90 %: 1,06, 1,20). Por lo tanto, la dosis de 115 mg de fosaprepitant se determinó bioequivalente a 125 mg de aprepitant.

En 2012 se realizó un estudio en el que se evaluó la bioequivalencia de una dosis única de fosaprepitant 150 mg i.v. frente a una dosis de aprepitant 165 mg v.o., midiendo la ocupación de los receptores NK-1 cerebrales. Ambos fármacos demostraron un 100 % de ocupación de los receptores NK-1 hasta las 48 h y una disminución a las 120 h después de la administración similar en ambos. Las concentraciones plasmáticas de aprepitant fueron similares para las dos formas de dosificación (16).

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Fosaprepitant es un inhibidor del CYP3A4, por lo que puede interactuar con los mismos principios activos que aprepitant.

La dosis de dexametasona (sustrato del CYP3A4) se debe reducir al 50 % los días 1 y 2 cuando se administra con fosaprepitant, ya que se comprobó que el fosaprepitant, aumenta el área bajo la curva de dexametasona en un 100 % el día 1, un 86 % el día 2 y un 18 % el día 3 (17).

PERFIL DE SEGURIDAD

Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que las reacciones adversas sean las mismas. En el estudio de Grunberg (18) la incidencia de astenia, hipo, cefalea y diarrea son menores con fosaprepitant, mientras que la incidencia de estreñimiento y molestias en el punto de inyección es más elevada. Las reacciones adversas notificadas en pacientes que estaban recibiendo fosaprepitant en estudios clínicos o tras la comercialización y

que no se notificaron con aprepitant, básicamente son debidas a reacciones locales en el punto de inyección. También se notificaron reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen rubor, eritema y disnea.

EVIDENCIA CLÍNICA

La eficacia de fosaprepitant fue demostrada en un estudio en el que participaron 2.000 adultos en tratamiento con cisplatino. Se comparó una dosis única intravenosa de fosaprepitant 150 mg con un tratamiento de 3 días de aprepitant en cápsulas, ambas en combinación con ondansetrón y dexametasona. El objetivo principal fue la ausencia de náuseas y vómitos durante los 5 días siguientes a la quimioterapia. El estudio demostró que la dosis única de 150 mg de fosaprepitant fue tan eficaz para prevenir las náuseas y los vómitos, como el tratamiento de tres días con aprepitant. Aproximadamente el 72 % de pacientes en ambos grupos no sufrieron náuseas ni vómitos durante los cinco días siguientes a la quimioterapia (18).

En otro estudio fase III realizado en 2013 (19) se evaluó la eficacia y la seguridad de fosaprepitant en combinación con dexametasona y granisetron comparado con dexametasona y granisetron en pacientes en tratamiento con cisplatino. El porcentaje de pacientes con una respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo de fosaprepitant que en el grupo control (64 % frente a 47 %, $p = 0,0015$). El régimen de fosaprepitant fue más eficaz que el régimen de control, tanto en la fase aguda (94 % versus 81 %, $p = 0,0006$) como en la fase tardía (65 % versus 49 %, $p = 0,0025$), por lo que se concluyó que una dosis única de fosaprepitant en combinación con dexametasona y granisetron es más efectiva y mejor tolerada que el control en pacientes con quimioterapia altamente emetógena.

OTROS NK-1

Aunque aprepitant y fosaprepitant son los únicos antagonistas de NK-1 aprobados por la EMEA y la FDA hasta la fecha, existen varias moléculas con mecanismo de acción similar en investigación, tales como casopitant, netupitant o rolapitant.

Casopitant ha demostrado un control adecuado de las náuseas y vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emetógena. En un ensayo clínico fase III, que estudiaba varios esquemas con casopitant (dosis única vía oral frente a dosis intravenosa el día 1 y oral días 2 y 3) asociado a dexametasona y ondansetrón, los grupos que contenían casopitant alcanzaron una tasa de respuesta completa significativamente mayor con respecto al grupo control, que recibió profilaxis con dexametasona y ondansetrón (60 % grupo control; 80 % grupo de 3 días con casopitant, $p < 0,0001$ vs. control; 86 % grupo dosis

única casopitant, $p = 0,0004$ vs. control). Esta mejora se mantuvo a lo largo de los ciclos. Los efectos adversos graves más comunes fueron neutropenia, neutropenia febril y deshidratación, en proporción comparable en todos los grupos de estudio (20).

Casopitant también ha sido estudiado en su papel en la profilaxis antiemética asociada a quimioterapia moderadamente emetógena basada en antraciclinas y ciclofosfamida (21). En el ensayo fase III llevado a cabo, las pacientes recibieron dexametasona 8 mg intravenosa el día 1 y ondansetrón 8 mg vía oral. Las pacientes fueron randomizadas a recibir placebo o distintos regímenes con casopitant (dosis única vía oral, 3 días vía oral, 3 días vía oral e intravenosa). Todos los regímenes que contenían casopitant alcanzaron respuesta completa (73 %, 73 % y 74 %, respectivamente) frente al control (59 %, $p < 0,0001$), y casopitant resultó en general bien tolerado.

Netupitant, otro agente del mismo grupo, ha demostrado ser superior en combinación con palonosetrón y dexametasona en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena a la asociación de palonosetrón y dexametasona (22). La ventaja de esta triple asociación radica en que se administra en dosis única, el día 1 del ciclo, y resulta eficaz en la profilaxis antiemética durante los 5 días posteriores a la quimioterapia con lo que se facilita la adherencia a la profilaxis antiemética por parte del paciente, varias veces demostrada como insuficiente, especialmente en la fase diferida (23-25). *Netupitant* ha demostrado un perfil de seguridad comparable a palonosetrón, según los datos de los ensayos fase II (26) y fase III (22) llevados a cabo. En otro estudio fase III, la combinación a dosis única de netupitant y palonosetrón, demostró ser segura y eficaz en la prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia moderada y altamente emetógena, en comparación con la asociación de aprepitant (3 días) y palonosetrón; ambos brazos en combinación con dexametasona. Las tasas de respuesta completa obtenidas en el primer ciclo fueron 81 % para el brazo experimental y 76 % para el control, y la eficacia antiemética se mantuvo a lo largo de los ciclos. La incidencia y el tipo de efectos adversos fueron comparables en ambos grupos, siendo los efectos adversos más frecuentes en el brazo de netupitant estreñimiento (3,6 %) y cefalea (1,0 %) (27).

Otros fármacos del grupo, como *rolapitant*, están siendo objeto de estudio en ensayos fase III que evalúan su papel en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia alta y moderadamente emetógena.

OTRAS FUNCIONES

La sustancia P se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos. Su unión a los receptores NK-1 en el sistema nervioso regula muchas funciones como el estrés. La supresión genética del receptor se ha relacionado con un efecto ansiolítico y antidepressivo. Además desarrolla una

función reguladora de la migraña, el dolor, la adicción al alcohol, la neurodegeneración, etc.

Desempeña también un papel fundamental en el cáncer (proliferación de células tumorales, angiogénesis, migración de las células tumorales para invasión y metástasis) (3,28,29).

En cuanto al prurito, aprepitant ha demostrado controlar casi completamente el prurito refractario de tres pacientes con síndrome de Sézary e inhibirlo con éxito en 20 pacientes con diátesis atópica, prurigo nodular y prurito de origen sistémico (30). En otro estudio prospectivo, aprepitant redujo significativamente el prurito en pacientes con tratamiento oncológico (31).

Se está estudiando también su papel en el control de la proliferación del virus de VIH. Los antagonistas de los receptores NK-1 podrían mediar en la replicación del virus, disminuyendo la expresión del coreceptor CCR5 (32).

Otras líneas de investigación de los antagonistas NK-1 son el tratamiento de la vejiga hiperactiva (33), la prevención de pancreatitis aguda tras ERCP (34), la inflamación y la hepatotoxicidad.

USO EN PEDIATRÍA

La evidencia en el uso de antagonistas NK-1 en pediatría es muy limitada. No se han realizado aún estudios de fosaprepitant, y aprepitant no ha sido evaluado en niños pequeños.

Existe un estudio sobre aprepitant en adultos, que incluyó también 6 niños de al menos 12 años de edad y 40 kg de peso. La respuesta a aprepitant fue completa y no se comunicaron efectos adversos (35). Gore y cols. realizaron un estudio con 17 adolescentes entre 11 y 19 años en el que aprepitant fue administrado a la dosis de adulto mostrando buena tolerancia. La respuesta completa fue mayor en el grupo aprepitant, dexametasona y ondansetrón que en el grupo dexametasona y ondansetrón, aunque sin diferencia estadísticamente significativa probablemente debido al número de pacientes. La farmacocinética fue similar a la de adultos (36). En el anterior estudio se observó una mayor incidencia de neutropenia febril con aprepitant que en el brazo control (25 % vs. 11 %). También se han descrito casos de hiperglucemia. Sin embargo, las publicaciones disponibles no son suficientes para determinar su seguridad en este grupo de edad.

En cuanto a la administración, aprepitant no es hidrosoluble, por lo que verter el contenido de la cápsula en agua no garantiza una preparación homogénea. No se recomienda si se pretende una reducción de dosis para niños (37). Las interacciones con otros fármacos es una complicación añadida del tratamiento con aprepitant, especialmente en fármacos como ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina y etopósido (38).

ASCO recomienda la combinación antagonista 5-HT-3 y dexametasona para los pacientes pediátri-

cos que reciban quimioterapia moderada o altamente emetógena para prevenir la emesis aguda (39). La guía MASCC/ESMO también recomienda la combinación de un antagonista 5-HT-3/dexametasona previa a la quimioterapia moderada o altamente emetógena. No existen estudios apropiados que evalúen de forma específica la emesis diferida ni la anticipada. Algunos de los especialistas consideran que, dado que hay pocos estudios, los niños deben ser tratados como los adultos pero ajustando las dosis (40,41).

El grupo POGO (Pediatric Oncology Group of Ontario) publicó en 2013 una guía para la prevención de náuseas y vómitos por quimioterapia en niños con cáncer. En ella concluyen que aprepitant debe ser utilizado únicamente en aquellas circunstancias en las que ha sido estudiado: niños de al menos 12 años que reciban tratamiento con quimioterapia altamente emetógena con la que se sepa no existe interacción y que no tengan contraindicada la administración de corticoides (grado de recomendación elevado, evidencia de calidad moderada). La dosis de aprepitant a utilizar sería la misma que en adultos (125 mg día 1, 80 mg días 2-3). No se han realizado estudios en menores de 12 años ni en niños obesos. POGO también considera su uso en pacientes en los que el resto de los fármacos antieméticos han sido inefectivos (38).

En resumen, es probable que aprepitant sea un fármaco útil en pediatría. Sin embargo, aún es necesario que se determine su dosis óptima en niños, así como su contribución real al control emético, se documente su historial de seguridad, se describa su farmacocinética en las distintas edades pediátricas y se desarrolle una formulación adecuada para su administración (37).

CONCLUSIÓN

Aprepitant, en combinación con un antagonista de la serotonina y dexametasona, ha demostrado ser efectivo en el control de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia moderada y altamente emetógena en las fases tanto aguda como retardada.

Fosaprepitant se ha comercializado como profármaco intravenoso de aprepitant y ha demostrado ser bioequivalente a este. Dado que existen conflictos económicos por su coste, especialmente los asociados a la administración intravenosa, muchos especialistas consideran que fosaprepitant puede ser conveniente para pacientes con vía oral no disponible debido a las náuseas y vómitos o a otra causa (42).

Un metaanálisis realizado recientemente con 17 ensayos clínicos mostró que, en conjunto, los antagonistas NK-1 comparados con la terapia estándar incrementaron la respuesta completa un 18 % (de 54 % a 72 %; $p < 0,001$), es decir, un paciente libre de vómitos por cada seis pacientes tratados con antagonistas NK-1. Asimismo la frecuencia de náuseas también disminuyó. El artículo

recomienda una reevaluación del uso en quimioterapia de riesgo emetógeno moderado (43).

En la tabla I se pueden comparar las recomendaciones en relación al uso de los antagonistas NK-1 en quimioterapia altamente emetógena de las principales sociedades científicas internacionales: ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y ESMO/MASCC (European Society for Medical Oncology / Multinational Association of Supportive Care in Cancer). La combinación AC (antraciclina –doxorubicina o epirubicina– y ciclofosfamida) es considerada en todas ellas como altamente emetógena,

debido a que produce vómitos en el 85 % de las pacientes sin profilaxis antiemética. En la tabla se observa que las recomendaciones son homogéneas entre ellas. Las diferencias más notables son las pequeñas variaciones en las pautas de dexametasona y la recomendación de ESMO/MASCC de añadir aprepitant los días 2-3 tras fosaprepitant. Las recomendaciones para la quimioterapia de múltiples días son también distintas, y fundamentalmente para el régimen de 5 días de cisplatino.

Recientemente se está estudiando el papel de *olanzapina* para el control de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia en lugar de aprepitant. Olanzapina ha

TABLA I
RECOMENDACIONES PARA LA QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETÓGENA

	<i>Emesis aguda (día 1)</i>	<i>Emesis diferida (días posteriores)</i>	<i>Múltiples días</i>	<i>Régimen cisplatino 5 días</i>
ASCO (39)	Aprepitant 125 mg oral Fosaprepitant 150 mg i.v.	Aprepitant 80 mg oral, días 2-3 Nada	Administrar antiemesis cada día de la quimioterapia y los 2 días posteriores, si es necesario	Antagonistas 5-HT-3, aprepitant y dexametasona (estudios limitados)
	Dexametasona* 12 mg oral o i.v.	Dexametasona* 8 mg oral o i.v. días 2-3 o 2-4		
	Antagonista 5-HT-3 (granisetron, ondansetrón, palonosetrón, dolasetron, tropisetron, ramosetrón)	Nada		
NCCN (13)	Aprepitant 125 mg oral Fosaprepitant 150 mg i.v.	Aprepitant 80 mg oral días 2-3 Nada	Si aprepitant, posible administración de aprepitant los días 4 y 5 (datos limitados). Fosaprepitant tiene cobertura antiemética de 72 horas. Se están realizando estudios con dosis repetidas de fosaprepitant no disponibles aún	Aprepitant (125 mg día 3, 80 mg días 4-7), antagonistas 5-HT-3 (días 1-5) y dexametasona (20 mg días 1-2)
	Dexametasona 12 mg oral o i.v.	8 mg oral días 2-4 (si aprepitant) 8 mg oral día 2 y 8 mg oral 2 v/d días 3-4 (si fosaprepitant)		
	Antagonista 5-HT-3 (granisetron, ondansetrón, palonosetrón, dolasetron)	Nada**		
ESMO/MASCC (41,44)	Aprepitant 125 mg oral Fosaprepitant 115 mg i.v.	Aprepitant 80 mg oral días 2-3 Aprepitant 80 mg oral días 2-3		Antagonista 5-HT-3 más dexametasona días 1-5 (excepto palonosetrón, días 1, 3 y 5) y dexametasona para los días posteriores
	Dexametasona 12 mg ⁺	Dexametasona 8 mg días 3-4***		
	Antagonista 5-HT-3 (granisetron, ondansetrón, palonosetrón, dolasetron, tropisetron)	Nada**		

*Si los pacientes no reciben antagonista de NK-1, debe ajustarse la dosis de dexametasona a 20 mg el día 1 y 16 mg los días 2-4. Si se decide utilizar un antagonista NK-1 en quimioterapia moderadamente emetógena se debe seguir la pauta antiemética de riesgo alto (dexametasona sólo el día 1 a 12 mg). **Nivel de consenso moderado. ***Si los pacientes no reciben antagonista de NK-1, debe ajustarse la dosis de dexametasona a 20 mg el día 1 y 8 mg 3 veces al día los días 2-4 o 2-5.

demostrado que tiene una respuesta completa similar a aprepitant, siendo superior para el control de náuseas (45). La guía NCCN ya considera este fármaco como una alternativa en riesgo emetógeno alto (asociada a palonosetron y dexametasona). Sin embargo, de momento, los antagonistas NK-1 siguen siendo el grupo de fármacos con más eficacia demostrada en la prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia de alto riesgo emetógeno.

CORRESPONDENCIA:

Fátima Caracuel
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Doctor Fedriani, 3
41009 Sevilla
e-mail: fatima.caracuel@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Kris MG, Tonato M, Bria E, Ballatori E, Espersen B, Herrstedt J, et al. Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19(Supl. 1):S25-32.
- Caracuel F, Baños Ú, Herrera MD, Ramírez G, Muñoz N. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *Int J Clin Pharm* 2014;36(2):287-90. doi: 10.1007/s11096-014-9915-z.
- Muñoz M, Coveñas R. NK-1 receptor antagonists: A new paradigm in pharmacological therapy. *Curr Med Chem* 2011;18(12):1820-31.
- Ficha técnica aprepitant. Acceso 01/Jul/2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf
- Ficha técnica fosaprepitant. Acceso 01/Jul/2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin -The Aprepitant Protocol 052 Study Gr. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-9.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97(12):3090-8.
- Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim H-K, Park K, Jordan K, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17(6):1000-6.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, 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(12):2822-30.
- Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: A randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2012;18(4):423-31.
- Di Maio M, Bria E, Banna GL, Puglisi F, Garassino MC, Lorusso D, et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and the role of neurokinin 1 inhibitors: from guidelines to clinical practice in solid tumors. *Anticancer Drugs* 2013;24(2):99-111.
- P450 Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University. Acceso 01/Jul/2014. Disponible en: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>
- Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acceso 13/Mayo/2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- European public assessment reports (EPAR) aprepitant II. European Medicines Agency (EMA). Acceso 15/Jun/2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000527/WC500026532.pdf
- Lasseter KC, Gambale J, Jin B, Bergman A, Constanzer M, Dru J, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47(7):834-40.
- Van Laere K, De Hoon J, Bormans G, Koole M, Derdelinckx I, De Lepeleire I, et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(2):243-50.
- European public assessment reports (EPAR) fosaprepitant. European Medicines Agency (EMA). Acceso 15/Jun/2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000743/WC500037154.pdf
- Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice J, 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(11):1495-501.
- Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol* 2013;24(4):1067-73.
- Grunberg SM, Rolski J, Strausz J, Aziz Z, Lane S, Russo MW, et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin 1 (NK1)-receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: A randomised, double-blind, placebo-contr. *Lancet Oncol* 2009;10(6):549-58.
- Herrstedt J, Apornwirat W, Shaharyar A, Aziz Z, Roila F, Van Belle S, et al. Phase III trial of casopitant, a novel neurokinin-1 receptor antagonist, for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5363-9.
- Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328-33.
- Aapro M, Molassiotis a, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): The Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol [Internet]* 2012;23(8):1986-92.
- Caracuel F, Muñoz N, Baños Ú, Ramírez G. Adherence to antiemetic guidelines and control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a large hospital. *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Mar 5. [Epub ahead of print]

25. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol* 2011; 22(1):30-8.
26. 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.
27. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333-9.
28. Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. A new frontier in the treatment of cancer: NK-1 receptor antagonists. *Curr Med Chem* 2010;17(6):504-16.
29. Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. The NK-1 receptor: A new target in cancer therapy. *Curr Drug Targets* 2011;12(6):909-21.
30. Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(5):420-7.
31. Santini D, Vincenzi B, Guida FM, Imperatori M, Schiavon G, Venditti O, et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: A pilot study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1020-4.
32. Tebas P, Tuluc F, Barrett JS, Wagner W, Kim D, Zhao H, et al. A randomized, placebo controlled, double masked phase IB study evaluating the safety and antiviral activity of aprepitant, a neurokinin-1 receptor antagonist in HIV-1 infected adults. *PLoS One* 2011;6(9):e24180.
33. Frenkl TL, Zhu H, Reiss T, Seltzer O, Rosenberg E, Green S. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. *J Urol* 2010;184(2):616-22.
34. Shah TU, Liddle R, Branch MS, Jowell P, Obando J, Poleski M. Pilot study of aprepitant for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: A phase II randomized, double-blind placebo controlled trial. *JOP* 2012;13(5):514-8.
35. Smith AR, Repka TL, Weigel BJ. Aprepitant for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(6):857-60.
36. Gore L, Chawla S, Petrilli A, Hemenway M, Schissel D, Chua V, et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):242-7.
37. Dupuis LL, Nathan PC. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy: beyond the guidelines. *Paediatr Drugs* 2010;12(1):51-61.
38. Dupuis LL1, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al; Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1073-82. doi: 10.1002/pbc.24508.
39. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
40. Jordan K, Jahn F, Jahn P, Behlendorf T, Stein A, Ruessel J, et al. The NK-1 receptor-antagonist aprepitant in high-dose chemotherapy (high-dose melphalan and high-dose T-ICE: Paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, etoposide): Efficacy and safety of a triple antiemetic combination. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(6):784-9.
41. Cuidado AM De, Cancer DSE. Guías De Antiemesis MASCC/ESMO 2011. Acceso 23/mayo/2014. Disponible en: http://www.mascc.org/assets/documents/MASCC_Guidelines_Spanish_2011.pdf
42. Olver IN. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on fosaprepitant. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):501-6.
43. Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(17):1280-92.
44. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v232-43.
45. 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(5):188-95. doi: 10.1016/j.suponc.2011.05.002.

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

J. GARCÍA GÓMEZ, M.E. PÉREZ LÓPEZ, R.C. ÁLVAREZ LLOSA

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

RESUMEN

Los corticoides son fármacos de alta eficacia antiemética que deben formar parte de los regímenes para profilaxis de quimioterapia de alto y moderado potencial emético. En monoterapia pueden utilizarse en la profilaxis de quimioterapia de bajo potencial emético.

Los agentes antidopaminérgicos son fármacos de bajo índice terapéutico que han quedado relegados al tratamiento de la emesis imprevista y en casos de intolerancia a los agentes de alto índice terapéutico.

Olanzapina es un fármaco con actividad contrastada en el tratamiento de la emesis imprevista y en profilaxis primaria. Contribuye de forma más eficaz al control de las náuseas. Las benzodiazepinas han mostrado eficacia en el control de la emesis anticipatoria. Estudios futuros deberán definir el papel de la gabapentina y los cannabinoides en el tratamiento de la náusea y vómitos asociados a la quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Emesis inducida por quimioterapia. Dexametasona. Metoclopramida. Olanzapina. Benzodiazepinas. Cannabinoides.

INTRODUCCIÓN

Como ha quedado bien establecido a través de diferentes investigaciones, las náuseas y los vómitos secundarios al tratamiento quimioterápico constituyen unos de los efectos adversos más frecuentes y que más alteran la capacidad funcional de los pacientes con cáncer (1-3).

Pueden dar lugar a cuadros de deshidratación, diselectrolitemia, síndrome de Mallory-Weiss, prolongar o ser causa de hospitalización (4).

ABSTRACT

Corticosteroids are drugs with a high therapeutic index as antiemetics. Therefore, they must be used like antiemetic prophylaxis for highly and moderately emetogenic chemotherapy in combination with other antiemetic drugs. Corticosteroids could be used as antiemetic prophylaxis for low emetogenic chemotherapy in monotherapy.

Antidopaminergic medicines are antiemetics with a low therapeutic index. They could be used in breakthrough emesis or in the event of intolerance to high therapeutic index drugs. Olanzapine has demonstrated its efficiency in breakthrough emesis and in primary prophylaxis of chemotherapy-induced emesis. Olanzapine has shown greater effectiveness in controlling chemotherapy-induced nausea.

Benzodiazepines could be used in the treatment of anticipatory nausea and vomiting.

Nevertheless, it is necessary to develop more trials in order to define the role of gabapentin and cannabinoids in the chemotherapy-induced emesis.

KEY WORDS: *Chemotherapy-induced emesis. Dexamethasone. Metoclopramide. Olanzapine. Benzodiazepines. Cannabinoids.*

El espectro clínico de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia incluye tres cuadros:

- *Emesis aguda:* aquella que aparece en las primeras 24 horas después de haber recibido la quimioterapia.
- *Emesis diferida o retardada:* aquella que aparecen en el intervalo de las 24 a las 120 horas.
- *Emesis anticipatoria:* aquella que aparece en horas previas a la infusión de la quimioterapia. Se trata de una respuesta aprendida, condicionada por la

aparición de náuseas y vómitos en ciclos previos de quimioterapia (5,6).

Los fármacos antieméticos de los que disponemos podemos agruparlos en base a su eficacia o índice terapéutico.

- *Fármacos de alto índice terapéutico*: incluyen los antagonistas de la serotonina, antagonistas de la sustancia P (neurokinina-1), glucocorticoides.
- *Fármacos de bajo índice terapéutico*: incluyen los antagonistas de la dopamina, cannabinoides, benzodiazepinas, olanzapina (5).

El objetivo del tratamiento antiemético es evitar la aparición de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Debemos utilizar los antieméticos más eficaces en profilaxis y maximizar la protección de los pacientes (7,8).

A continuación se expondrá el papel de diferentes fármacos en el tratamiento antiemético de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

CORTICOIDES

La dexametasona y la metil-prednisolona son los corticoides más utilizados en el tratamiento antiemético de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. A pesar de no existir un estudio comparativo de eficacia entre ambos, la dexametasona tiene un uso más extendido (9).

MECANISMOS DE ACCIÓN

El cortisol es una hormona cuyas funciones incluyen modular el metabolismo de los principios inmediatos, y preservar el funcionalismo de órganos y sistemas. En general, el déficit de cortisol (hipocortisolismo) puede manifestarse con la presencia de náuseas y vómitos.

Se han invocado diversos mecanismos para explicar el efecto antiemético de los corticoides:

1. *Efecto antiinflamatorio*. La interacción con el receptor esteroideo facilitaría la liberación de proteínas antiinflamatorias y reduciría la expresión de citocinas pro-inflamatorias y sustancias como la neurokinina 1 y 2. Reduciría a nivel intestinal la liberación de eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos).
2. *Reducir la liberación de serotonina*. En estudios preclínicos se ha comprobado que la dexametasona reduce la liberación celular (monocitos) de serotonina e inhibe la expresión celular de receptores de serotonina.
3. *Mejorar el funcionalismo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal* que revertiría el hipocortisolismo inducido por la quimioterapia.
4. La *interacción* de dexametasona con el receptor de esteroides y el *bloqueo* de receptores alfa-2 adre-

nérgicos en el núcleo del haz solitario, la amígdala o el hipocampo reduciría la aparición de náuseas y vómitos (10).

USO CLÍNICO

Los corticoides son fármacos de alta eficacia antiemética y que forman parte de las pautas de tratamiento profiláctico recomendadas en las guías, tanto para quimioterapia de alto como de moderado potencial emético (7,8,11,12).

El valor de la dexametasona en profilaxis antiemética tanto en el periodo agudo como diferido ha sido ampliamente analizado mediante estudios comparativos.

En la profilaxis de emesis aguda para quimioterapia de alta capacidad emética (cisplatino) se demostró que dexametasona a la dosis de 20 mg tenía mejor porcentaje de protección contra náuseas y vómitos frente a dosis más bajas de 4 y 8 mg (13). En la profilaxis de emesis aguda para quimioterapia sin cisplatino, se concluyó que la dosis de 8 mg de dexametasona era la recomendada (14).

El grupo italiano para la investigación en antieméticos condujo un estudio controlado, de distribución aleatoria de pacientes para analizar la necesidad de profilaxis de emesis diferida y el valor de la dexametasona en esta situación. Incluyeron 708 pacientes, de los que 705 fueron evaluables para eficacia. Los autores concluyeron que dexametasona sola o en combinación fue superior a placebo en la profilaxis de emesis diferida en pacientes con bajo riesgo emético. En pacientes con alto riesgo de emesis no se demostraron diferencias significativas entre dexametasona en monoterapia frente a la combinación de dexametasona con ondansetrón (15).

Ioannidis y cols. comunicaron los resultados de una revisión sistemática y posterior metaanálisis. El objetivo de su trabajo fue analizar la eficacia antiemética de dexametasona frente a placebo o frente a otro fármaco bien en monoterapia, bien en combinación.

La medida de eficacia de este análisis fue la reducción de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Se identificaron más de 1.200 estudios entre 1960 y el año 2000. Se incluyeron para el posterior análisis 32 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Diecisiete de estos estudios fueron multicéntricos y publicados entre 1991 y el año 2000. Veinticinco estudios tuvieron enmascaramiento doble, 3 de ellos con enmascaramiento simple y 4 estudios sin enmascarar y no controlados.

Veinticinco estudios se realizaron en pacientes que recibieron quimioterapia de alta capacidad emética y 7 estudios en pacientes que recibió quimioterapia de moderado potencial emético.

Se incluyeron 5.613 pacientes con diferentes tipos de cáncer. La dosis de dexametasona en profilaxis de eme-

sis aguda varió entre los 8 y los 100 mg. En el 50 % de los trabajos la dosis fue de 20 mg. La media de dosis de dexametasona usada en el periodo completo de 0-120 h tras la quimioterapia fue de 56 mg.

En cuanto a la profilaxis de emesis aguda no se demostró heterogeneidad significativa en los estudios analizados. El uso de dexametasona aumentó un 25-30 % la probabilidad de no vomitar en las primeras 24 horas.

El uso de dexametasona en profilaxis de emesis diferida mostró un beneficio similar al anterior, aumento de un 25 % de la probabilidad de no vomitar en el periodo de 24 a 120 horas (16).

La dosis de dexametasona recomendada en las guías clínicas para el control de la emesis aguda oscila entre 12 y 20 mg (para combinaciones con antagonistas de serotonina), pero deben ser 12 mg cuando se combina con aprepitant para la quimioterapia de alto potencial emético (Tabla I).

Ocho miligramos son adecuados para la quimioterapia de moderado potencial emético. Para la profilaxis de la emesis diferida se recomienda una dosis de 8 mg los días 2 y 3 después del ciclo (7,8,11,12) (Tabla II).

Recientemente, con el uso de palonosetrón en profilaxis antiemética se han publicado diferentes trabajos que analizaban la posibilidad de reducir la dosis de dexametasona sin perder eficacia antiemética.

Aapro y cols. condujeron un estudio prospectivo, de distribución aleatoria de pacientes, con un diseño de no inferioridad que comparaba dos regímenes de profilaxis antiemética. Los pacientes recibieron palonosetrón 0,25 mg día 1 y dexametasona 8 mg día 1 (brazo A) o palonosetrón 0,25 mg día 1 y dexametasona 8 mg días 1, 2, 3. Se estableció que el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia observada fuese mayor a -15 % como condición de no inferioridad.

TABLA II

DOSIS DE DEXAMETASONA RECOMENDADA PARA PROFILAXIS ANTIEMÉTICA. QUIMIOTERAPIA DE MODERADO POTENCIAL EMÉTICO

<i>Guía</i>	<i>Emesis aguda (0-24 h)</i>	<i>Emesis diferida (24-120 h)</i>
MASCC	Dexametasona 8 mg	8 mg cada 24 horas por 2 días
NCCN	Dexametasona 12 mg	8 mg cada 24 horas por 2 días
ASCO	Dexametasona 8 mg	8 mg cada 24 horas por 2 días
SEOM	Dexametasona 8 mg	8 mg cada 24 horas por 2 días

Tomado de las referencias 7, 8, 11 y 12.

Se incluyeron 300 pacientes con cáncer de mama que recibieron poliquimioterapia tipo AC. Los efectos adversos comunicados fueron similares en ambos grupos de tratamiento, los más frecuentes fueron cefalea y estreñimiento. Solamente el insomnio fue más habitual en el brazo B (8,7 % frente al 2,6 %). Se obtuvo un porcentaje de respuestas completas (ausencia de náuseas, vómitos y no necesidad de medicación de rescate) del 53,6 % en el brazo A y del 53,7 % en el brazo (17).

Con un diseño similar, Celio y cols. realizaron un estudio comparativo que incluyó 334 pacientes. Incluyeron pacientes con cáncer de mama 43 %, cáncer de colon 36,4 %. El brazo A recibió profilaxis antiemética

TABLA I

DOSIS DE DEXAMETASONA RECOMENDADA PARA PROFILAXIS ANTIEMÉTICA. QUIMIOTERAPIA DE ALTO POTENCIAL EMÉTICO

<i>Guía</i>	<i>Emesis aguda (0-24 h)</i>	<i>Emesis diferida (24-120 h)</i>
MASCC	Dexametasona 12 mg Oral o endovenoso En caso de no usar aprepitant/fosaprepitant 20 mg	8 mg /24 horas por 2-3 días Oral En caso de no usar aprepitant/fosaprepitant 8mg/12 horas por 3-4 días
NCCN	Dexametasona 12 mg	8 mg cada 24 horas por 3 días con aprepitant/fosaprepitant 115 8 mg el día 2, 8 mg/12 h los días 3 y 4 con fosaprepitant 150
ASCO	Dexametasona 12 mg	8 mg cada 24 horas por 2-3 días
SEOM	Dexametasona 12 mg	8 mg cada 24 horas por 3 días En caso de fosaprepitant 8 mg cada 12 horas días 3 y 4

Tomado de las referencias 7, 8, 11 y 12.

mediante palonosetrón 0, 25 mg día 1 y dexametasona 8 mg día 1 y el brazo B recibió profilaxis antiemética mediante palonosetrón 0,25 mg día 1 y dexametasona 8 mg días 1, 2, 3.

Los efectos adversos comunicados fueron similares en ambos grupos de tratamiento y los más habituales fueron cefalea, estreñimiento y astenia. Se comunicaron un 67,5 % de respuestas completas en brazo A y un 71,1 % en el brazo B (18).

En ambos estudios, el intervalo de confianza de la diferencia en respuestas satisfizo la condición de no inferioridad y los autores concluyeron que para pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con moderada capacidad emética, en las que la profilaxis antiemética se realice con palonosetrón y dexametasona, la profilaxis de 1 día de dexametasona es no inferior a la profilaxis de 3 días.

Posteriormente se realizó un análisis combinado de ambos estudios en los que se incluyeron únicamente las pacientes con cáncer de mama y que recibieron poliquimioterapia tipo AC.

La tasa de respuestas completas en el brazo A fue de un 54,5 % frente al 55,1 % en el brazo B (19).

A pesar de lo comunicado en estos trabajos se pueden hacer dos consideraciones, la primera hace referencia a los regímenes tipo AC que se clasificarían como quimioterapia de alto potencial emético y cuya profilaxis antiemética debería incluir un inhibidor de neurokinina-1 y no exclusivamente palonosetrón y dexametasona.

La segunda consideración hace referencia al análisis de las respuestas en el periodo diferido 24 a 120 horas. En los dos trabajos y en el análisis conjunto se observa un mejor control en el brazo B (profilaxis tres días con dexametasona) (Tabla III).

Se observan diferencias cuyos intervalos de confianza no cumplirían la condición de no inferioridad propuesta. Con los datos expuestos anteriormente consideramos que se necesitan más estudios que confirmen que en el periodo diferido la administración de 1 solo día de dexametasona es no inferior a la administración de 3 días en la profilaxis antiemética de quimioterapias de moderada capacidad emética.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOIDES

La dexametasona administrada en profilaxis antiemética suele ser bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados son: hiperglucemia, insomnio, ansiedad y dispepsia. Otros eventos más graves incluirían descompensación diabética, psicosis, úlcus péptico (20).

Vardy y cols. publicaron un estudio prospectivo que analizó los efectos secundarios asociados al uso de dexametasona en profilaxis antiemética en pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia de moderado potencial emético según la guía del consenso de Peruggia de 1998. Se analizaron 60 pacientes. Todos ellos recibieron profilaxis antiemética mediante antagonistas de serotonina y dexametasona. Los eventos adversos moderados o severos asociados al uso de los corticoides fueron: insomnio (45 %), dispepsia/pirosis (27 %), agitación (27 %), aumento del apetito (19 %), ganancia ponderal (16 %), acné (15 %) (21).

OTROS FÁRMACOS USADOS EN ANTIEMESIS

Se consideran de bajo índice terapéutico y suelen reservarse para tratamiento de la emesis imprevista, sal-

TABLA III

ANÁLISIS DE LAS RESPUESTAS COMPLETAS. PALONOSETRÓN MÁS DEXAMETASONA DÍA 1 FRENTE A PALONOSETRÓN MÁS DEXAMETASONA DÍAS 1-3

<i>Autor</i>	<i>Palonosetrón + Dexametasona día 1</i>	<i>Palonosetrón + Dexametasona días 1-3</i>	<i>Diferencia IC95</i>
<i>Aapro</i>			
Respuestas globales	53,6 %	53,7 %	0 (-11,7-11,6)
Respuestas periodo agudo	69,5 %	68,5 %	1 (-9,7-11,9)
Respuestas periodo diferido	62,3 %	65,8 %	-3,5 (-14,7-7,7)
<i>Celio</i>			
Respuestas globales	67,5 %	71,1 %	-3,6 (-13,5-6,3)
Respuestas periodo agudo	88,6 %	84,3 %	4,2 (-3,1-4,6)
Respuestas periodo diferido	68,7 %	77,7 %	-9 (-18,5-0,4)
<i>Combinado</i>			
Respuestas globales	54,5 %	55,1 %	-0,5 (-10,3-9,3)
Respuestas periodo agudo	72,5 %	69,3 %	3,8 (-5,1-12,7)
Respuestas periodo diferido	61,5 %	68,3 %	-6,8 (-16,2-2,5)

Datos obtenidos de las referencias 17, 18 y 19.

vo que haya intolerancia o refractariedad a los agentes de alto índice terapéutico (5,8,11).

El principio general del tratamiento de la emesis imprevista es añadir uno o varios fármacos de grupos distintos a los utilizados previamente en la profilaxis (5).

AGENTES ANTIDOPAMINÉRGICOS

La dopamina es un neurotransmisor que tiene un papel fundamental en el reflejo emético (5). Se ha observado una alta densidad de receptores dopaminérgicos D2 y D3 en el núcleo del haz solitario, el área postrema y núcleo motor dorsal del vago (22).

La mayoría de los agentes antidopaminérgicos no son selectivos, actúan en más de una localización (23).

- *Fenotiazinas*: antagonistas del receptor dopaminérgico D2 en la zona gatillo quimiorreceptora. 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 alfa-1) y anticolinérgica. La dosis habitual es de 5-10 mg cada 6-8 horas.

Los efectos secundarios más frecuentes son sedación y síntomas extrapiramidales (24).

- *Butirofenonas*: neurolépticos con mayor efecto sedante que las fenotiazinas.

Droperidol: vida media corta, la dosis recomendada es de 0,6-2,5 mg i.m.

Haloperidol: vida media larga y variable (12-35 horas). Es metabolizado parcialmente en el hígado a través del citocromo P-450.

Los efectos secundarios más descritos incluyen: sedación, reacciones extrapiramidales, hipotensión, distonía, prolongar intervalo QTc (23,25).

- *Benzamidas*:

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 (23).

La metoclopramida a dosis más altas actúa, además, como antagonista de la serotonina (anti5-HT-3). Se ha demostrado que metoclopramida tiene actividad procinéctica sobre esófago, estómago, intestino delgado, a través de efecto colinérgico y agonista serotoninérgico sobre 5-HT-4, que contribuiría a su efecto antiemético (11,23).

En la década de los 80, se confirmó que la metoclopramida a dosis altas (2 mg x kg de peso/4-6 horas) en profilaxis reduciría el número de eventos eméticos relacionados con la administración de dosis

altas de cisplatino y era superior a proclorperazina y haloperidol (26,27).

No provoca sedación, pero su utilidad antiemética se ve limitada por la presencia de reacciones extrapiramidales o de acatisia dosis-dependiente (5,23,28).

BENZODIACEPINAS

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) y sus receptores se distribuyen ampliamente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. El GABA modula la motilidad gastrointestinal, la secreción entérica e interactúa con células enterocromafines y mastocitos del tracto digestivo modulando la liberación de serotonina y prostaglandinas.

Las benzodiazepinas son agonistas alostéricos de los receptores GABA_A (22).

Su utilidad se circunscribe al tratamiento de la emesis anticipatoria, pues reducen la actividad del centro del vómito, reducen la actividad del núcleo vestibular y la ansiedad generada por la administración de la quimioterapia. Con ello, contribuyen a la reducción de los eventos eméticos. El fármaco más utilizado en esta indicación es el lorazepam a dosis de 1-2 mg, también se ha demostrado útil el alprazolam junto a la terapia conductual (5,29,30).

GABAPENTINA

Gabapentina es un análogo del GABA indicado en el tratamiento anticólico.

Cruz y cols. evaluaron su eficacia en la profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia de alto y moderado potencial emético. Condujeron un trabajo que reclutó 80 pacientes que se distribuyeron de forma aleatoria, con doble enmascaramiento, a recibir gabapentina o placebo. Todos los pacientes recibieron ondansetrón, dexametasona y ranitidina. La tasa de respuestas globales fue superior el grupo de gabapentina (63 % frente a 40 %, p = 0,04) (31).

Actualmente se encuentra pendiente de análisis final de resultados un estudio fase III conducido por el North Central Cancer Treatment Group que analizará el valor de gabapentina en profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia de alto potencial emético (32).

OLANZAPINA

La 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-2a, 5-HT-2c, 5-HT-3,5-HT-6), 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 (33).

Recientemente se han publicado varios trabajos que confirman su actividad antiemética tanto en la profilaxis primaria como en el tratamiento de la emesis imprevista.

Mizukami y cols. dirigieron un estudio prospectivo, controlado, con doble enmascaramiento y distribución aleatoria de los pacientes.

Se incluyeron pacientes que recibirían quimioterapia de alta o moderada capacidad emética. 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 al día x 5 días o bien placebo por 3 días. 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 ($p = 0,031$). El beneficio en términos de control completo se confirmó para los periodos agudo 86 % frente a 55 % y diferido 64 % frente a 23 %. No se describieron efectos adversos graves asociados a la medicación, excepto y caso de sedación, letargia que provocó la salida del paciente del estudio (34). Otro trabajo que analizó el valor de olanzapina en profilaxis primaria fue conducido por Navari y cols. Incluyeron pacientes que recibirían poliquimioterapia de alta capacidad emética, y los asignaron 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 días 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 fueron 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 fueron 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 (35).

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 por 3 días o bien metoclopramida 10 mg cada 8 horas por 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. Los autores concluyen que olanzapina es una alternativa más eficaz que metoclopramida en el tratamiento de la emesis imprevista (36).

CANNABINOIDES

Los receptores de cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1 y CB2) fueron descubiertos en la década de los 90. Los CB1 se han localizado en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, corteza límbica y neocórtex. En menor concentración en la sustancia gris periacueductal y células inmunes. Los CB2 se han localizado en células del sistema inmune y microglia. Este sistema de cannabinoides endógenos controlan múltiples procesos, coordinación del movimiento, regulación de funciones vegetativas, analgesia (37,38).

Se ha sugerido que los cannabinoides endógenos inhiben el reflejo del vómito por la activación de CB1 y CB2 localizados en el núcleo dorsal del vago. Este mismo mecanismo se ha sugerido para la reducción de las náuseas y los vómitos por parte de los cannabinoides exógenos (39,40).

Los principios activos de la planta del cannabis, tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) actúan de forma específica en el organismo a través de los receptores cannabinoides (CB1 y CB2) (38).

Dronabinol y nabilona son análogos sintéticos del d-9-tetrahidrocannabinol.

Tanto el dronabinol como la nabilona se administran por vía oral, con una biodisponibilidad variable.

Existen otras vías de administración, como la transmucosa, que permiten administrar estos compuestos de manera más uniforme. En Canadá está aprobado y comercializado un nebulizador para uso sublingual que contiene una proporción fija de THC y CBD (27 mg/ml de THC y 25 mg/ml de CBD), además de pequeñas can-

tidades (< 10 %) de otros cannabinoides y compuestos extraídos de plantas de *Cannabis sativa*. Tanto la formulación oral como el nebulizador presentan un largo intervalo para alcanzar la concentración máxima que oscila entre 1-4 horas (38,41).

Tramer y cols. realizaron una revisión sistemática y posterior metaanálisis con el fin de analizar la eficacia antiemética en pacientes que reciben quimioterapia del cannabis frente a placebo o frente a fármaco activo.

Se registraron 51 estudios con distribución aleatoria de pacientes, de los cuales cumplieron los criterios de inclusión 30 estudios, con datos disponibles para análisis de 1.366 pacientes. El 70 % de los estudios fueron enmascarados y se consideró adecuado el enmascaramiento. El 83% de los estudios se diseñaron con entrecruzamiento. La mediana de ciclos de quimioterapia analizados fue de 2. Tres estudios incluyeron población pediátrica. Se incluyeron pacientes con diferentes tipos de tumores y que recibieron quimioterapia con diferentes capacidades eméticas.

Respecto a los fármacos estudiados, se utilizaron tres diferentes cannabinoides. Nabilona oral en 16 estudios, dronabinol oral en 13 estudios y levonantradol en 1 estudio. Como controles, proclorperazina en 12 estudios, placebo en 10 estudios, metoclopramida en 4 estudios, clorpromazina en 2 estudios, domperidona en 2 estudios, tietilperazina en 1 estudio, haloperidol en 1 estudio, alizaprida en 1 estudio.

En 14 estudios se definió el periodo de observación de resultados a las primeras 24 horas (emesis aguda). En el resto de los estudios no se definió claramente el periodo de observación. Se asumió realizar el análisis de eficacia en las primeras 24 horas tras la infusión de la quimioterapia.

Los resultados demostraron una mayor eficacia en el control de las náuseas y los vómitos en los pacientes que utilizaron cannabinoides (Tabla I).

En 19 estudios, el 11 % de los pacientes que recibieron cannabinoides abandonaron por toxicidad. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: sedación, euforia, mareo, depresión, alucinaciones, paranoia e hipotensión.

Los autores concluyen que en pacientes seleccionados los cannabinoides pueden ser útiles para el control de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (42).

Un ensayo más reciente publicado en 2007 comparó la eficacia y la tolerabilidad y eficacia de dronabinol frente a ondansetrón y frente a la combinación de ambos en profilaxis de náuseas y vómitos.

Se incluyeron pacientes que habían recibido quimioterapia de alto o moderado potencial emético con profilaxis de emesis aguda realizada con ondansetrón y dexametasona y placebo o dronabinol los días 1-5. Los días 2-5 los pacientes recibieron ondansetrón o dronabinol ó la combinación de ambos. La medida de eficacia fue la ausencia de náuseas significativas, ausencia de vómitos o arcadas y no uso de medicación de rescate.

En protección del periodo agudo la combinación con

dronabinol frente a placebo fue superior. En cuanto a la emesis diferida, dronabinol en monoterapia tuvo una eficacia comparable a ondansetrón. La combinación de ambas no fue significativamente mejor que la monoterapia (43).

Durán y cols. publicaron su experiencia con el nebulizado de D-9THC y CBD en la profilaxis antiemética de pacientes que recibían quimioterapia de moderado potencial emético frente a placebo. Se comunicaron un 71 % de respuestas completas globales frente al 22 % en la brazo del placebo. La diferencia en respuestas se obtuvo en el periodo diferido (71,4 % frente 22,2 %). Los efectos adversos más frecuentes en el brazo de los cannabinoides fueron somnolencia, boca seca, disgeusia, astenia, mareo (44).

Dronabinol y nabilona fueron aprobados por la FDA para su administración en pacientes con emesis refractaria secundaria a quimioterapia tras fallo de los antieméticos convencionales (45,46).

Desde 2010, la combinación de THC y CBD en solución para nebulizador oral está disponible como adyuvante de la espasticidad en la esclerosis múltiple (47).

CONCLUSIONES

La dexametasona tiene una alta eficacia en la profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Debe formar parte de los regímenes de combinación para profilaxis de quimioterapia de alto y moderado potencial emético y en monoterapia puede utilizarse en la profilaxis de quimioterapia de bajo potencial emético.

Con los estudios actuales no se puede recomendar reducir el número de días de administración de dexametasona para regímenes de alto o moderado potencial emético.

La metoclopramida es el agente antidopaminérgico de uso más frecuente. Ha quedado relegado al tratamiento de la emesis imprevista y para aumentar la eficacia antiemética en profilaxis una vez se produjo el fallo en ciclos anteriores.

Olanzapina es un fármaco con actividad contrastada en el tratamiento de la emesis imprevista y en profilaxis primaria sustituyendo a aprepitant y dexametasona. Contribuye de forma más eficaz al control de las náuseas.

Lorazepam y alprazolam han mostrado eficacia en el control de la emesis anticipatoria.

Estudios futuros deberán definir el papel de la gabapentina y los cannabinoides en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Srta. Laura Ciudad de la Gándara su apoyo en la redacción de este manuscrito.

CORRESPONDENCIA:

Jesús García Gómez
 Servicio de Oncología Médica
 Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
 C/ Ramón Puga Nogueuel, 54
 32005 Ourense
 e-mail: jesus.garcia.gomez@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

- De Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, Beurden V, Stoter G, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: The influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer* 1997;76:1055-61.
- Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, Mustian KM, Moore DF, et al. Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: A University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer* 2004; 101:851-7.
- Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: Insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2005;13:219-27.
- Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: Dosing, efficacy and tolerability analysis. *Annals of Oncology* 2007;18:233-40.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *NEJM* 2008;358:2482-94.
- Janelins MC, Tejani M, Kamen L, Peoples A, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:757-66.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy- induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. *Annals of oncology* 2010;21(Supl. 5):v232- 243.
- Ettinger DS, Armstrong DK, Barbour S, Berger MJ, Bierman PJ, Bradbury B et al. Antiemesis. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:456-85.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology* 1999;17:2971-94.
- Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, Chien CC, Ho CM, Wang JJ. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:48-54.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29:4189-98.
- García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, Escobar Álvarez Y, García Mata J. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15:1030-6.
- The 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;16:2937-42.
- 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;22:725-29.
- The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Eng J Med* 2000;342:1554-9.
- Ioannidis JPA, 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.
- Aapro M, Fabi A, Nole F, Medici M, Steger G, Bachmann C, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology* 2010;21:1083-8.
- Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzoia A, Piazza E, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderate emetogenic chemotherapy: a randomized multicenter phase III trial. *Support Care Cancer* 2011;19:1217-25.
- Celio L, Bonizzoni E, Bajetta E, Sebastiani S, Perrone T, Aapro MS. Palonosetron plus single-dose dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in women receiving anthracycline/cyclophosphamide-containing chemotherapy: Metaanalysis of individual patient data examining the effect of age on outcome in two phase III trials. *Support Care Cancer* 2013;21:565-73.
- Herrstedt J, Aapro MS, Smyth JF, Del Favero A. Corticosteroids, dopamine antagonists and other drugs. *Support Care Cancer* 1998;6:204-14.
- 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;94:1011-5.
- 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.
- Pleuvry BJ. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2012;13:598-602.
- Smith HS, Cox LR, Smith BR. Dopamine receptor antagonists. *Ann Palliat Med* 2012;1:137-42.
- Longstreeth GF, Hesketh PJ. Characteristics of antiemetics drugs. www.uptodate.com. This topic last updated: Feb 18, 2013.
- Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981;305:905-9.
- Grunberg SM, Gala KV, Lampenfeld M, Jamin D, Johnson K, Cariffe P, et al. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind crossover study. *J Clin Oncol* 1984;2:782-7.
- Keeley PW. Nausea and vomiting. *Medicine* 2011;39:648-50.
- Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Oliver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2011;19:1533-8.
- Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelins M, Peoples AR, Roscoe JA, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol* 2014;722:172-9.
- Cruz Melo F, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto P, Lerner T, Thaumaturgo Lera A, da Costa Miranda M, et al. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A pilot study. *Support Care Cancer* 2012;20:601-6.
- Gabapentin in preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT00880191. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880191?i=1&rank=1>
- Navari R. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:180-6.
- Mizukami 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.
35. 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.
 36. 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.
 37. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013;33:195-209.
 38. Caudevilla Gállico F, Cabrera Majada A. Novedades sobre el Cannabis. *FMC* 2009;16:204-12.
 39. Sanger GJ. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract: What are the key questions? *Br J Pharmacol* 2007;152:663-70.
 40. Van Sickle DD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005;310:329-32.
 41. Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JG, Liplaa A, Karger LB, Kleinlog HD, et al. Novel $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol formulation Namisol® has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:42-53.
 42. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21.
 43. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007;23:533-43.
 44. Durán M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:656-63.
 45. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=018651&TABLE1=OB_Rx
 46. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=018677&TABLE1=OB_Rx.
 47. http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2010/julio/docs/informe-mensual_julio-2010.pdf