
Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia

Treatment of emesis induced by chemotherapy

R. Vera, M. Martínez, E. Salgado, N. Láinez, J.J. Illarramendi, J.J. Albístur

RESUMEN

Las náuseas y los vómitos son el efecto secundario más frecuente en los pacientes en tratamiento quimioterápico, hasta el punto que pueden llegar a hacer que se suspenda el tratamiento. La fisiología del vómito inducido por quimioterapia no está bien conocida, pero se relaciona con receptores localizados en la *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ), y que van a ser la diana de los tratamientos. El principal factor desencadenante del vómito es el fármaco quimioterápico, que según su potencia emetógena se clasifican en: riesgo alto, intermedio o bajo. Otros factores son dependientes del propio paciente. Según el momento de aparición de los vómitos se habla de emesis aguda, si ocurre en las primeras 24 horas; de emesis retardada, si ocurre tras las primeras 16-24 horas, o de emesis anticipatoria, que se produce antes de la administración de quimioterapia, y se debe a un reflejo condicionado.

Los fármacos más eficaces en el tratamiento de los vómitos relacionados con quimioterapia, son los antagonistas de los receptores de serotonina (ondansetrón, granisetron, dolasetron), solos o en combinación con corticoides. Los antagonistas de los receptores de dopamina (metoclopramida), son menos eficaces a las dosis habituales. Precisan de dosis altas y presentan mayores efectos secundarios. Recientemente se ha comercializado el aprepitant, un antagonista selectivo de los receptores NK1 de las neurocininas. Este medicamento, asociado a una terapia estándar de corticoides y antagonistas de los receptores de serotonina, es capaz de incrementar la respuesta antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emetógena.

Palabras clave. Náuseas. Vómitos. Quimioterapia. Tratamiento.

ABSTRACT

Nausea and vomiting are the most frequent secondary effect in patients receiving chemotherapy treatment, to such a degree that they can result in the treatment being suspended. The physiology of the vomiting induced by chemotherapy is not well known, but it is related to localised receptors of the Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ), which will be the target of the treatments. The principal factor in unleashing the vomiting is the chemotherapy drug, which, depending on its emetogenic strength, is classified as: high, intermediate or low risk. Other factors depend on the patient himself. Depending on the time of the appearance of the vomit, reference is made to acute emesis when it occurs in the first 24 hours; delayed emesis when it occurs in after the first 16-24 hours, or anticipatory emesis, which occurs before the administration of the chemotherapy and is due to a conditioned reflex.

The most efficient medicines in the treatment of vomiting related to chemotherapy are the antagonists of the serotonin receptors (ondansetron, granisetron, dolasetron), alone or in combination with corticoids. The dopamine antagonists (metoclopramide), are less efficient at normal doses. They require high doses and show greater secondary effects. Aprepitant has recently come onto the market, which is a selective antagonist of the NK1 receptors of the neurokinins. This medicine, associated with a standard therapy of corticoids and serotonin receptors antagonists is able to increase the anti-emetic response in patients subjected to highly emetogenic chemotherapy.

Key words. Nausea. Vomiting. Chemotherapy. Treatment.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 117-123.

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
Ruth Vera García
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 422162
Fax: 848 422303
E-mail: rveragar@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos provocados por el tratamiento quimioterápico son dos de los efectos secundarios que más preocupan y más disconfort provocan en el paciente con cáncer. Se producen hasta en un 70-80% de los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia. Un mal control de éstos puede llevar a la deshidratación del paciente, problemas nutricionales, alteraciones electrolíticas, deterioro físico y en ocasiones llegar a provocar un síndrome de Mallory-Weiss. Esto ocasiona retrasos en el tratamiento oncológico previsto, incluso en ocasiones hasta un rechazo del tratamiento por parte del paciente. En vista de las implicaciones psicológicas y sociales, así como el perjuicio físico asociado con náuseas y vómitos, su tratamiento adecuado y efectivo continúa siendo un problema de gran importancia¹.

FISIOPATOLOGÍA DEL VÓMITO

A pesar de los numerosos estudios realizados, la fisiología del vómito inducido por quimioterapia no está bien conocida.

El estímulo del vómito comienza en las terminaciones nerviosas del mismo tracto gastrointestinal superior. Por medio de vías vagales accede al troncoencéfalo donde se activa un arco reflejo que desencadena el vómito.

Se han identificado varios receptores para dopamina, serotonina y neurocinina en la zona quimiorreceptora desencadenante del vómito (*Chemoreceptor trigger zone- CTZ*), localizada en área postrema adyacente al suelo del cuarto ventrículo, que puede activarse por diferentes mediadores humorales que entran en el líquido cefalorraquídeo. Luego, las señales de activación se transmiten al centro del vómito.

Otras vías aferentes incluyen rutas de señales cerebrales corticales (vómitos aprendidos) y rutas vestibulares relacionadas con el mareo asociado a la marcha.

La identificación y el bloqueo de los receptores localizados en el CTZ ha constituido la estrategia más importante para el desarrollo de fármacos antieméticos eficaces. Los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5-HT₃) han sido consi-

derados de importancia fundamental en la emesis aguda. Los receptores de neurocinina (NK-1) parecen tener menos importancia en los vómitos agudos, pero tienen un papel muy importante en la emesis retardada. Otros receptores, como los cannabinoides o los opioides, también pueden tener cierto papel en la vías del vómito².

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EMESIS

Agentes quimioterápicos

Ha habido diversos intentos de clasificar los fármacos quimioterápicos por su potencial emetógeno. Recientemente, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) reunió un grupo de expertos para clasificar la potencia emetógena de los fármacos quimioterápicos y proporcionar recomendaciones para tratar las náuseas y los vómitos. Tras una extensa revisión de la literatura, y guiados por la experiencia clínica, se dividió a los diferentes agentes basándose en la incidencia de vómitos inducida por los mismos. Los regímenes que contienen cisplatino se consideran de alto riesgo, ya que aparecen vómitos en más del 90% de los pacientes. Para los esquemas que no contienen cisplatino, los agentes de alto riesgo son los que provocan vómitos entre el 30-90% de los casos. El grupo de riesgo intermedio incluye agentes que provocan vómitos en el 10-30% de los pacientes, mientras que los de bajo riesgo serían los que los provocan en menos del 10% de los pacientes³ (Tabla 1).

Además del tipo de fármaco vamos a tener que tener en cuenta las dosis utilizadas y los esquemas de combinación utilizados.

Dependientes del paciente

Múltiples estudios sobre la emesis en pacientes en tratamiento con quimioterapia han identificado ciertas características dependientes de los pacientes que influyen en el grado de emesis.

Así pues se sabe que la emesis post-quimioterapia se va a ver influenciada por factores propios de cada paciente. Es importante realizar una detallada anamnesis

Tabla 1. Potencial emetógeno de los fármacos quimioterápicos.

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Cisplatino	Docetaxel	Vinorelbina
Carboplatino	Etopósido	Vincristina
Ciclofosfamida	Irinotecán	Fluorouracilo
Doxorrubicina	Paclitaxel	Vinblastina
Epirrubicina	Topotecán	Metotrexate
Ifosfamida	Gemcitabina	Bleomicina

antes de iniciar el tratamiento para detectar aquellos factores que pueden influir en los vómitos relacionados con el tratamiento. Los factores más importantes son:

Edad. Los pacientes jóvenes son más propensos a padecer episodios de emesis; además tienen más posibilidades de desarrollar reacciones distónicas relacionadas con fármacos antidopaminérgicos.

Sexo. Por causas poco aclaradas las mujeres tienen más riesgo de presentar vómitos relacionados con el tratamiento.

Alteraciones psicológicas. Los pacientes que las padecen tienen mayor riesgo. La ansiedad durante la infusión favorece un aumento en el riesgo de la emesis.

Alcoholismo. Diversos estudios retrospectivos y prospectivos han sugerido que los pacientes con historia de enolismo crónico tienen menor incidencia de vómitos. Sin embargo, no se han establecido con solidez las diferencias bioquímicas y genéticas que expliquen estos factores de riesgo.

Radioterapia concomitante. Aumenta el riesgo de emesis.

Antecedentes de tratamientos quimioterápicos previos. Incrementa el riesgo de vómitos.

Performance status

Nivel de motivación

Emesis durante el embarazo

TIPOS DE EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERÁPICOS

Los agentes quimioterápicos pueden causar diferentes formas de emesis. Esta diferencia es importante ya que el conoci-

miento de su fisiopatología nos va a llevar al uso de diferentes fármacos con diferentes mecanismos de acción.

Emesis aguda

Se considera a aquella que comienza entre 1-2 horas después del comienzo de la quimioterapia, pudiéndose mantener durante varias horas hasta 24 horas; es la emesis más intensa⁴. La severidad de ésta va a depender del fármaco o fármacos utilizados.

En el manejo de la emesis aguda lo más importante va a ser la prevención. Así pues usando fármacos antieméticos antes del tratamiento quimioterápico vamos a poder obtener un mejor control de la emesis aguda. Una vez están instaurados los vómitos en la fase aguda va a ser mucho más difícil su control.

Además la incidencia y severidad de la emesis anticipatoria va a depender en gran parte de la prevención que hallamos conseguido de la emesis aguda.

Es en la prevención de la emesis aguda donde las intervenciones farmacológicas pueden obtener mejores resultados para el control de los vómitos inducidos por la quimioterapia.

Emesis retardada

Se considera a la que aparece a las 24 horas de haber finalizado el tratamiento de quimioterapia, aunque cada vez hay más evidencia de que pueda aparecer en las primeras 16 horas⁵. Es de menor intensidad y aparece en menos pacientes, pero dura más que la emesis aguda, y puede aparecer con independencia de ésta. Puede mantenerse durante días después de la administración del tratamiento, y

tener influencia en la adecuada nutrición e hidratación del paciente, siendo preciso en ocasiones el ingreso para su tratamiento. Su fisiopatología es la menos conocida y es la más difícil de tratar. El fármaco más asociado a la emesis retardada es el cisplatino⁶.

Emesis anticipatoria

Llamamos emesis anticipatoria al episodio de emesis que se produce antes de la administración de quimioterapia. Se debe a un reflejo condicionado. Se suele dar en pacientes en los que previamente se ha producido un episodio de emesis mal controlada con relación a un tratamiento de quimioterapia y se asocia a cuadros de ansiedad. La emesis anticipatoria se desencadena por diferentes estímulos que terminan asociándose a la quimioterapia. Puede producirse en cualquier momento desencadenada por un recuerdo, al llegar a la sala de tratamiento, o por olores percibidos el día del tratamiento. Aunque existen estrategias terapéuticas, la mejor protección contra ellos es la prevención del hecho condicionante en sí mismo.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia es, sin duda, la eliminación completa de éstos. Esto desafortunadamente, resulta a menudo difícil de conseguir. El objetivo final es lograr la mayor mejora posible de la calidad de vida del paciente.

La mejor estrategia para el tratamiento de los vómitos es su prevención. Ésta debe comenzar con el primer ciclo de quimioterapia, ya que, una vez aparece el vómito, resulta más difícil de controlar. Su tratamiento eficaz reduce no sólo la morbilidad para el paciente, sino también las posibles complicaciones médicas que se puedan derivar de los vómitos repetidos. También se puede evitar un abandono prematuro del tratamiento.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Los antieméticos con un alto índice terapéutico incluyen los antagonistas del receptor de la serotonina (5-HT₃), meto-

clopramida (un antagonista del receptor D₂) y corticoides. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron, dolasetron) aparecieron en los noventa y constituyen la piedra angular del tratamiento antiemético. Mientras que la eficacia de las dosis elevadas de metoclopramida se debe al bloqueo tanto de los receptores D₂ como 5-HT₃, los antagonistas del receptor 5-HT₃ bloquean sólo a este receptor a dosis habituales. Esto permite mantener la protección antiemética sin las toxicidades limitantes de dosis de los fármacos antidopaminérgicos⁷.

Diferentes estudios clínicos han demostrado que los antagonistas del receptor 5-HT₃ tienen similar eficacia y que son algo más efectivos que las altas dosis de metoclopramida. Esta eficacia se ve potenciada por la adición de corticoides.

Los fármacos antiserotoninérgicos comparten el mismo perfil de baja toxicidad, destacando entre los efectos secundarios las cefaleas de mediana intensidad, el estreñimiento y elevaciones transitorias de las transaminasas.

La metoclopramida es un antagonista del receptor D₂. Además, cuando se administra a altas dosis, bloquea los receptores 5-HT₃. La toxicidad de los fármacos antidopaminérgicos, es el principal factor limitante en su uso a dosis altas ya que es dosis-dependiente.

Los corticoides tienen un elevado índice terapéutico y son eficaces como tratamiento único en los vómitos agudos. Además, resultan particularmente útiles en combinación con los antagonistas del receptor 5-HT₃ o del receptor de la dopamina.

Los cannabinoides también tienen un índice terapéutico bajo. Sus efectos secundarios, como vértigo, sedación, hipotensión y disforia, especialmente en ancianos, limitan su uso.

En ocasiones, es útil añadir al régimen antiemético fármacos adyuvantes, como benzodiazepinas y antihistamínicos.

TRATAMIENTO DE LA EMESIS AGUDA

Los antagonistas de los receptores de la dopamina tienen un papel limitado en el

tratamiento de los vómitos agudos, fundamentalmente porque son menos eficaces y tienen efectos secundarios clínicamente más relevantes que los antagonistas del receptor 5-HT₃.

De los antagonistas de los receptores dopaminérgicos, el más utilizado es la metoclopramida, sobre todo a altas dosis, de 2 a 3 mg/kg iv antes y dos horas después de la quimioterapia. También puede utilizarse la proclorperazina, pero es menos eficaz que la metoclopramida aun con tomas más frecuentes.

Se han realizado diferentes estudios doble ciego para evaluar la eficacia de los diferentes antagonistas de los receptores de serotonina. Los resultados de los estudios con quimioterapia de alto potencial emetógeno muestran que el porcentaje de pacientes en los que se obtiene una respuesta completa es entre el 40-60%, lo que representa un gran avance sobre regímenes antieméticos previos, tanto en términos de eficacia como de toxicidad. Por otra parte en los estudios en que se comparan diferentes antagonistas de los receptores de serotonina tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de respuestas completas⁸.

El Grupo Italiano de Investigación Antiemética estudió el uso combinado de dosis únicas de dexametasona iv con ondansetrón o granisetrón en 483 pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Los pacientes recibieron 20 mg de dexametasona iv durante 15 minutos, empezando 45 minutos antes de la quimioterapia, seguidos de 8 mg de ondansetrón o 3 mg de granisetrón iv, empezando 15 minutos antes de la quimioterapia. Se observó respuesta completa en el 79 y 80% de los pacientes, respectivamente⁹. Tampoco se encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento con diferentes antagonistas de los receptores de serotonina en otros estudios^{10,11}.

En los pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia con quimioterápicos de riesgo intermedio, los fármacos antagonistas de los receptores de serotonina consiguen el control completo de los síntomas en el 40-80 % de los pacientes. No

se han demostrado diferencias entre los diferentes fármacos antagonistas de los receptores de serotonina, ni con respecto a la administración oral o parenteral. Pérez y col compararon 32 mg de ondansetrón iv frente a 2 mg de granisetrón vo antes de la quimioterapia, obteniéndose respuestas del 73 frente al 71%¹².

TRATAMIENTO DE LA EMESIS RETARDADA

Su tratamiento continúa siendo un reto terapéutico. Son difíciles de controlar y las estrategias terapéuticas para prevenirlos en pacientes de alto riesgo se basan fundamentalmente en resultados empíricos. Los corticoides parecen ser los fármacos más eficaces en este contexto, especialmente cuando se dan en combinación con metoclopramida o antagonistas de los receptores de serotonina. El uso combinado puede proporcionar tasas de control completo desde el 50 hasta más del 70% de los pacientes. El corticoide más utilizado es la dexametasona. Habitualmente se utiliza la vía oral en dosis de 8 mg dos veces al día durante 3-4 días en los regímenes basados en cisplatino, o durante 2-3 días en regímenes de fármacos de riesgo intermedio.

Las dosis de antagonistas del receptor 5-HT₃ son similares a las del cuadro agudo, preferiblemente por vía oral y en dos tomas al día durante 2-3 días coincidiendo con los corticoides. En el caso de usarse la metoclopramida las dosis recomendadas son entre 20-40 mg dos a cuatro veces al día durante 2-3 días.

En los regímenes de quimioterapia de riesgo emetógeno intermedio o bajo no se recomienda la profilaxis sistemática dada la incidencia tan baja de los vómitos retardados.

NUEVOS FÁRMACOS

Como se ha dicho anteriormente, ninguno de los fármacos antieméticos disponibles en la actualidad es completamente eficaz en la prevención de náuseas y vómitos. Por eso, están en desarrollo otros antieméticos dirigidos a receptores presuntamente implicados en las vías de náuseas y vómitos. Dado que se sabe que la

sustancia P está en las regiones del troncoencéfalo asociadas con los vómitos, Navari y col investigaron la posibilidad de que un antagonista del receptor neurocinina-1 (NK-1) pudiera prevenir las náuseas y los vómitos agudos y retardados en los pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia. El estudio se realizó con pacientes en tratamiento con cisplatino. Todos recibieron granisetron y dexametasona previo al tratamiento con cisplatino y posteriormente se randomizaron en tres brazos, dos de los cuales contenían el antagonista de la neurocinina a diferente dosis y pauta, y el tercero contenía placebo. El 93% de los pacientes de los dos primeros grupos no tuvieron vómitos en la fase aguda, en comparación con el 67% del tercer grupo. También en la fase de vómitos retardados se encontró beneficio en los pacientes tratados con el antagonista del receptor NK-1. Así pues, este estudio demostró que el antagonista del receptor NK-1 proporcionó beneficio adicional más allá del tratamiento antiemético estándar en la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados¹³.

Aprepitant (Emend®) es el primer fármaco antagonista del receptor neurocinina-1 comercializado. El aprepitant, asociado a una terapia estándar de dexametasona y un antagonista 5-HT₃, es capaz de incrementar la respuesta antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emetógena. La pauta de tratamiento recomendada es durante tres días y formando parte de un régimen que contiene dexametasona y un antagonista 5-HT₃. Así el régimen utilizado en diferentes estudios clínicos es el siguiente: aprepitant 125 mg día 1 y 80 mg los días 2 y 3; dexametasona 12 mg día 1 y 8 mg los días 2, 3 y 4; ondansetrón 32 mg sólo el día 1. En general es un fármaco bien tolerado, las reacciones adversas más frecuentes que se han comunicado en los estudios realizados son: hipo (4,6%), astenia (2,9%), aumento de ALT (2,8%), estreñimiento (2,2%), cefaleas (2,2%) y anorexia (2,0%)¹⁴.

La suma de aprepitant al tratamiento estándar con dexametasona y un anti 5-HT₃ tanto en la prevención de la emesis aguda como en la retardada, proporciona

un avance en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. SCHNELL FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003; 8: 187-198.
2. GRALLA RJ, OSOBA D, KRIS MG, KIRKBRIDE P, HESKETH PJ, CHINNERY LW et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971-2994.
3. GRUBERG SM, HESKETH PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1790-1796.
4. STIELER JM, REICHARDT P, RIESS H, OETTLER H. Treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and future. *Am J Cancer* 2003; 2: 15-26.
5. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 729-764.
6. KRIS MG, GRALLA RJ, CLARK RA, TYSON LB, O'CONNELL JP, WERTHEIN MS et al. Incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1379-1384.
7. HESKETH PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000; 18: 163-173.
8. RUFF P, PASKA W, GOEDHALS L, POUILLART P, RIVIERE A, VOROBIOF D et al. Ondasetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. *Oncology* 1994; 51: 113-118.
9. Italian Group of Antiemetic Research: dexamethasone. Ondasetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol* 1995; 6: 805-810.
10. AUDHUY B, CAPPELLAERE P, MARTIN M, CERVANTES A, FABBRO M, RIVIERE A et al. A double-blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesylate and granisetron in

- patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 807-813.
11. HESKETH P, NAVARI R, GROTE T, GRALLA R, HAINSWORTH J, KRIS M et al. Double-blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2242-2249.
 12. PÉREZ EA, HESKETH P, SANDBACH J, REEVES J, CHAWLA S, MARKMAN M et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 754-760.
 13. NAVARI RM, REINHARDT RR, GRALLA RJ, HESKETH P, KHOJASTEH A, KINDLER H et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340: 190-195.
 14. DANDO TM, PERRY CM. Aprepitant: A review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004; 64: 777-794.