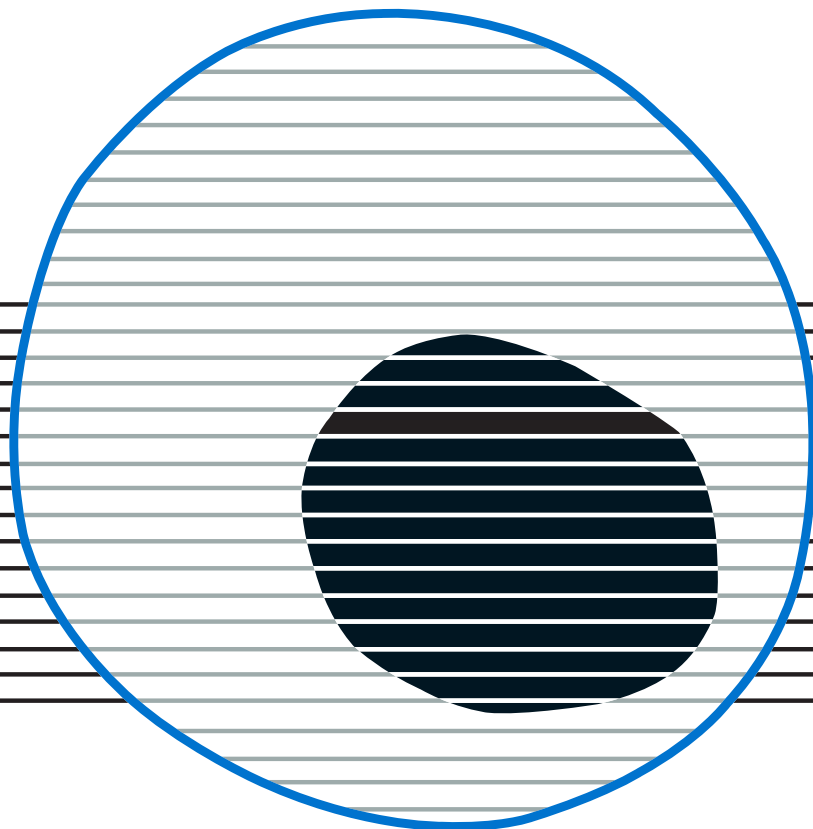


revisiones en

# CÁNCER

CONTROL DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS  
INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

VOL. 36. NÚM. 2, 2022

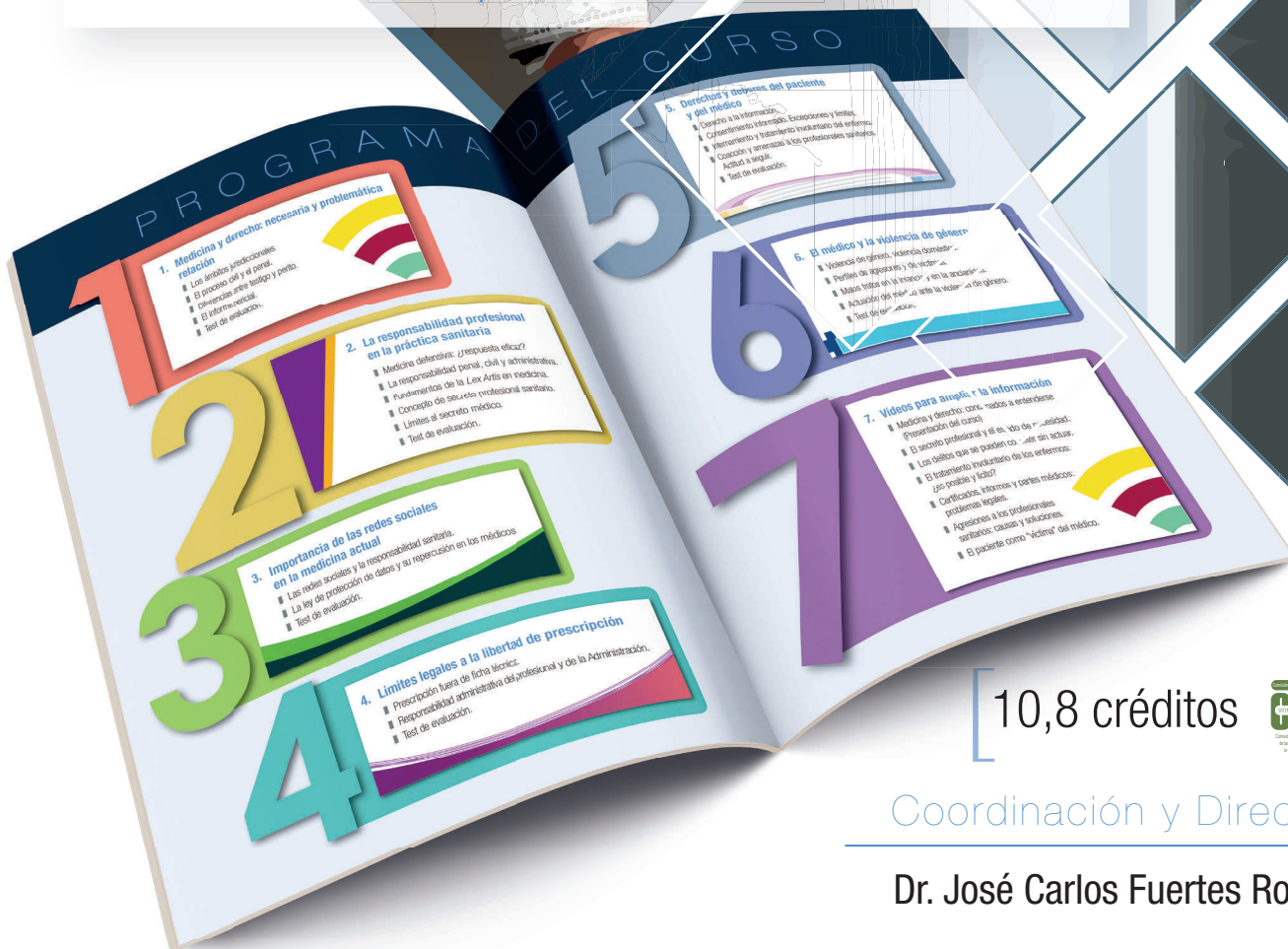


CURSO  
Online

2.<sup>a</sup>  
EDICIÓN

# MEDICINA Y DERECHO

Conceptos básicos para sobrevivir  
a la práctica diaria



10,8 créditos



Coordinación y Dirección

Dr. José Carlos Fuertes Rocañín

Del 26/04/2021 al 26/04/2022

Organiza



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada  
de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS

Patrocina



revisiones en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2022. 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.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

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

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

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>







revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 36**

**NÚM. 2**

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica: ¿percepción o realidad? P. Fernández-Ortega	59
Patofisiología y principios terapéuticos de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia J. Bayo Calero, M. Amérigo Góngora, V. García Samblas	70
Guías clínicas para la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia antineoplásica R. de las Peñas Bataller, A. Cobo Rodríguez	77
Emesis y quimioterapia. Papel de los setrones J.Á. García-Cuesta, P. Zamora Auñón	87
Emesis y quimioterapia. Papel de los antagonistas del receptor del neuropéptido neuroquinina 1 M. Majem	95
Emesis y quimioterapia. Más allá de los setrones y los antagonistas del receptor NK1 S. Cameselle, P. Sampedro Domarco, L. Roncero Sánchez, J. García Mata, J. García Gómez	104

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMMARY

**VOL. 36**

**No. 2**

Nausea and vomiting induced by anti-cancer treatment: perception or reality? P. Fernández-Ortega	59
Pathophysiology and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting J. Bayo Calero, M. Amérigo Góngora, V. García Samblas	70
Clinical guidelines for the prophylaxis of chemotherapy-induced emesis R. de las Peñas Bataller, A. Cobo Rodríguez	77
Emesis and chemotherapy. Role of setrons J.Á. García-Cuesta, P. Zamora Auñón	87
Emesis and chemotherapy. Role of the NK-1 receptor antagonists M. Majem	95
Emesis and chemotherapy. Beyond the setrons and neurokinin-1 receptor antagonists S. Cameselle, P. Sampedro Domarco, L. Roncero Sánchez, J. García Mata, J. García Gómez	104

# Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica: ¿percepción o realidad?

PAZ FERNÁNDEZ-ORTEGA

*Instituto Catalán de Oncología. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona*

## RESUMEN

Se presenta en este artículo algunos de los puntos clave que permiten abordar la emesis en su carácter multifactorial. La cuestión debatida en muchos foros sobre las diferencias entre las náuseas y los vómitos inducidos por la quimiorradioterapia y cómo ambos se perciben e impactan de manera diferente en la calidad de vida del paciente con cáncer. Su control y abordaje precisa de una mirada multidisciplinar y sensible por parte del profesional y debe ser precisa ajustada a las guías de práctica basada en la mejor evidencia, preventiva e individualizada para que sea efectiva. El rol del profesional sobre este síntoma es fundamental, tanto la enfermera oncológica como el oncólogo o el médico debe tener en cuenta los factores relacionados con el tipo de fármaco, como los factores de la persona y el contexto.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasia. Emesis. Síntoma. Efecto secundario. Quimiorradioterapia.

## NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Quizás una de las imágenes más extendida e impactante cuando se nombra la dureza que conlleva el tratamiento del cáncer son las náuseas y vómitos que, casi de inmediato, se asocia al tratamiento de la enfermedad oncológica, sobre todo en la administración de la quimioterapia. Como efecto adverso, las *náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)*, son altamente prevalentes ya que se presentarían en aproximadamente un 90 % de los pacientes que reciben

## ABSTRACT

*This article describes some of the key points to address emesis in its multifactorial character. This question debated in many forums, about the differences between chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting and how both are perceived and impact differently on the quality of life of the cancer patient. Their management and the approach require that professionals provide a multidisciplinary and sensitive approach, that must be accurate, best-evidence based, preventive and individualized to be effective. The role of the professional in this symptom is fundamental, both the oncology nurse and the oncologist or doctor must consider the factors related to the type of drug, the factors of the person and the context.*

**KEYWORDS:** Neoplasia. Emesis. Symptom management. Adverse event. Chemotherapy.

tratamiento altamente emetógeno, sino recibieran una profilaxis adecuada (1).

La emesis es un complejo síntoma que implica órganos como el estómago, el intestino, el nervio vago y las neuronas espinales, el *núcleus tractus solitarii* y el córtex insular anterior y el córtex cingulado anterior con participación de la amígdala (2). La incidencia de las NVIQ suele subestimarse, pero supone un efecto adverso para 68 % de pacientes incluso con cobertura de antieméticos que esté basada en las guías práctica clínica basadas en evidencia. Estudios recientes de la metagenómica buscan aquellos factores de riesgo genético que

participan en el mecanismo para inducir NVIQ y tratan de identificar nuevas vías biológicas explicativas de su origen, que todavía no se conoce completamente (3).

Algunos autores, como en la revisión de Wickham, proponen investigar separadamente las náuseas, e incluir métodos de evaluación como los PROMs, es decir, los Resultados Reportados por el Paciente, concretos para la náusea, y poder diseñar intervenciones de soporte, además de adyuvantes y pautas antieméticas eficaces (4). En otra revisión, del mismo autor con pacientes paliativos, Wickham explica como las náuseas son más comunes y persistentes en fases de final de vida y enfermedad avanzada, e incluso las náuseas leves pueden resultar muy molestas y causar ansiedad o depresión al paciente (5).

Los mecanismos de náuseas y vómitos se superponen en diferentes vías neuronales: el tronco encefálico para los vómitos y las regiones cerebrales más altas para las náuseas. A pesar de los tratamientos antieméticos, cada vez más efectivos, el 40 % de los pacientes con cáncer experimentan náuseas NVIQ durante la fase aguda o tardía de su tratamiento (6). Esta experiencia negativa y generadora de ansiedad que es vivida por un gran número de pacientes oncológicos, se convierte en prioridad de mejora en la atención y es una preocupación diaria para los profesionales de la oncología y en las unidades de atención (7).

Otra línea de investigación se ha centrado en el estudio de los predictores claves de la náusea y el vómito y su relación con la experiencia del ciclo 1. En el estudio de Molassiotis y cols. se estudiaron pacientes en 8 países europeos a lo largo de 3 ciclos y se incluyeron variables como el estadio de la enfermedad metastásica y ansiedad previa a la quimioterapia. Los resultados mostraron que con cada aumento de 1 mm en la percepción de malestar de las náuseas, en una escala numérica de 0 a 10, se asoció estadísticamente significativa a un aumento del 6,5 veces más riesgo de NVIQ en el segundo ciclo y de 14 veces más en el tercero ( $p \leq 0,05$ ).

Las náuseas inducidas por quimioterapia (NIQ), náuseas sin vómitos, se deberán considerar una entidad en sí misma. También existen diferentes entidades; la náusea anticipatoria, previa a la quimioterapia, es un síntoma asociado al condicionamiento clásico que no responde bien a los antieméticos actuales (8). La *náusea anticipatoria* es una respuesta aprendida por el paciente, basada en los estímulos previos negativos y aversivos, que comienza previamente a que el paciente reciba quimioterapia (9). Las náuseas y los vómitos anticipatorios no están directamente relacionados con los fármacos y su poder emetogénico, sino que están relacionados con la ansiedad, y en general se pueden controlar eficazmente con ansiolíticos y corticosteroides.

Mientras que la investigación sobre los vómitos agudos y retardados inducidos por la quimioterapia está consiguiendo un control exitoso. Sin embargo, el control de las náuseas va a la zaga. En 1978, el 90 % de los pacientes presentaron este efecto secundario, pero en

2018, solo el 10-20 % lo hizo, gracias a la administración preventiva del tratamiento antiemético (10).

#### LA VALORACIÓN DE LAS NVIQ POR EL PROFESIONAL

Estamos, mayoritariamente de acuerdo, que el papel del profesional y sobre todo de la enfermera oncológica, es crucial. Desde ya hace varias décadas, los síntomas del paciente con cáncer han sido valorados por las enfermeras oncológicas expertas, tanto en los hospitales de día, como en las unidades de hospitalización. Ellas, como parte del equipo multidisciplinar que atiende al paciente, les acogen, valoran, abogan, revisan, pactan y coordinan con los oncólogos y con la familia, ejerciendo un papel trascendental en el buen manejo de la toxicidad en general y de las NVIQ en particular.

Pero, en contrapartida, la valoración del paciente y sus necesidades, tanto en las consultas oncológicas como en los hospitales de día, a veces no se realiza de forma sistemática, por lo que depende en buena medida de la particular sensibilidad de cada profesional frente al problema. Además, la compleja organización del sistema de atención al paciente oncológico no facilita una valoración sistemática, a lo largo del tiempo, dinámica y suficientemente adaptada, ya que el proceso oncológico es largo y complejo y en él intervienen numerosos profesionales, es difícil mantener al paciente en el centro de este sistema y que su valoración se entienda como un proceso continuado y personalizado. A partir de esta carencia surge con fuerza el concepto de la atención centrada en el paciente para abordar estas deficiencias y proveer mejoras en el sistema. En este sentido, Grunberg, en su artículo de 2012, ya propone que, para evitar discrepancias, resultaría esencial la práctica basada en la mejor evidencia disponible, la atención centrada en el paciente (*patient-centered*), que garantice una profilaxis y manejo de la NVIQ óptimo y diseñado de manera individualizada para cada paciente (11).

En la actualidad diversos roles enfermeros como las enfermeras de práctica avanzada, las enfermeras clínicas especialistas (en la terminología anglosajona: *CNS-clinical nurses specialist*), las enfermeras de unidades funcionales o de enlace o las enfermeras navegadoras por el sistema de salud aportan una atención más centrada en las necesidades, más personalizada y de mejor cuidado que permite al paciente transitar por nuestros servicios oncológicos y el sistema de salud mejor.

#### PERCEPCIÓN SUBJETIVA Y REALIDAD OBJETIVA PARA EL PACIENTE

A lo largo de los últimos años, la valoración de la gravedad de los efectos secundarios ha ido cambiando, al mismo tiempo que han cambiado los tratamientos,

especialmente con el lanzamiento de los antagonistas de los receptores NK<sub>1</sub>.

Aunque se ha demostrado que existe una correlación positiva entre el seguimiento de las guías y un control efectivo de las NVIQ, la gran mayoría de profesionales o de enfermeras oncológicas, no conocen ni implementan las guías de práctica clínica sobre emesis. Sin embargo, no se trata solo de conocer las guías, sino de actualizarlas y adaptarlas a las necesidades de pacientes concretos. En el foro europeo de enfermeras oncológicas del estudio de Vidall y cols. (12) se exploró el grado de conocimiento que tenían de las guías internacionales de control de la emesis, el uso de guías locales para el control de las NVIQ, el rol de la enfermería en los diversos países y las valoraciones de los factores de riesgo de los pacientes. Se concluyó que no existía un buen control de las NVIQ y se desarrollaron unas recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo óptimo de las mismas (13) (Tabla I).

TABLA I  
PRIORIDADES DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN  
A LOS SÍNTOMAS

	1996	1997	1999	2004
1	Náuseas	Náuseas	Náuseas	Fatiga
2	Fatiga	Alopecia	Alopecia	Náuseas
3	Alopecia	Vómitos	Fatiga	Alteraciones del sueño
4	Efecto en la familia	Fatiga	Vómitos	Pérdida de peso
5	Vómitos	Venoclisis repetidas	Cambios gusto Disgueusia	Alopecia

Fuente: Young A, et al. *ecancer* 2013;7:296 (14).

#### IMPACTO DE LAS NVIQ EN LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE

Utilizando la escala FLIE: Functional Living Index-Emesis, se diseñó como medida de valoración autoinformada por el paciente, originalmente para evaluar el impacto de las NVIQ en la vida diaria de los pacientes en diferentes dimensiones físicas, emocionales y de actividades de la vida diaria, durante los 3 días posteriores a la quimioterapia. Distintos estudios que lo han utilizado han demostrado que las NVIQ tienen un impacto sobre la calidad de vida; que en general, existe un mayor impacto de la náusea que del vómito en la emesis y que la falta de control en el primer ciclo implica un peor resultado para los ciclos posteriores (15). En nuestro país se realizó un estudio longitudinal en 9 centros españoles, Fernández et al cols., con 160 pacientes que recibieron “de novo”

tratamiento alta o moderadamente emetogénico, desde el primer ciclo de quimioterapia y durante los 5 días posteriores y por 3 ciclos, los resultados sobre el impacto en la calidad de vida determinaron que las NVIQ afectan a la calidad de vida reportada por los pacientes, específicamente más las náuseas que el vómito y que el tercer día suele ser crucial (15).

Indudablemente, los nuevos tratamientos preventivos con antagonistas de la serotonina (5-hidroxitriptamina-3 [5-HT<sub>3</sub>]), las variadas combinaciones de corticosteroides y mejores y más personalizados tratamientos de soporte, además de una mayor sensibilidad del profesional oncológico hacia la vivencia negativa de estos síntomas, han favorecido un cambio en este panorama.

Hoy en día, con la constante investigación de nuevos fármacos, con vidas medias más largas, se proporciona una respuesta más efectiva que permite entrever mejor control de los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos y, sobre todo, de la quimioterapia. Pero aún, con todos estos avances, en la práctica clínica un 40 % de los pacientes experimentan NVIQ durante el tratamiento de quimioterapia, o con agentes orales o con la radioterapia o inmunoterapia (6).

Actualmente, las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), todavía se consideran de manera conjunta y es común la vivencia de este efecto adverso en muchos pacientes que reciben terapia antineoplásica, tanto de tumor sólido o hematológico y, tanto en paciente adulto como en oncopediátrico. Pero en sí, las náuseas y vómitos son *comunes en muchas patologías*, son síntomas de diferentes condiciones, que tienen origen psicológico o físico, como la cinetosis por el movimiento, o en etapas tempranas del embarazo en el que según revisión de Cochrane están presente en aproximadamente un 80 % de todos los embarazos (16). También se producen vómitos inducidos por medicamentos con fármacos como con los opiáceos, o con episodios de dolor intenso, con estrés emocional como en el miedo, en las intoxicaciones alimentarias, en infecciones víricas como la “gripe estomacal”, en una ingesta excesiva o como respuesta condicionada asociada a ciertos olores, puede estar presente en el infarto cardiaco, en la conmoción cerebral o lesión cerebral, en la úlcera gástrica, en tumores cerebrales o gastrointestinales, en la bulimia y en la gastroparesia de la diabetes, ingestión de toxinas o alcohol, obstrucción intestinal o apendicitis, entre otros. Todos los estímulos que provocan náuseas actúan a través del centro del vómito en el cerebro, que da lugar a la sensación de náuseas y coordina el acto físico de vomitar (17).

#### DIFERENCIAR N/V

Si atendemos a la definición y fisiopatología de ambos efectos secundarios se ha de tener presente que hay diferencias esenciales. Se pueden considerar dos enti-

dades que se diferencian ya en los neurotransmisores y receptores predominantes para cada uno de ellos (18).

Los vómitos se consideran cuando se ha producido una expulsión efectiva de contenido gástrico por la boca, mientras que las náuseas son una sensación desagradable y difusa de malestar e incomodidad, acompañada de síntomas vagales y a menudo percibida como una necesidad de vomitar. La náusea se acompaña de una necesidad de vomitar. En cuanto a la temporalidad tanto vómitos como náuseas pueden ser agudas y de corta duración o pueden prolongarse.

#### ATENCIÓN A LOS FACTORES DE RIESGO

Los riesgos de náuseas y vómitos son individuales y variables según la sensibilidad de la persona a factores de riesgo. Cuando se describen los factores de riesgo asociados a la NVIQ, dos grandes grupos de condiciones aumentan su riesgo: por un lado, el potencial emetogénico de los fármacos quimioterapéuticos y, por otro, los factores de riesgo específicos del paciente, como la edad más joven, el sexo femenino, consumo nulo o bajo de alcohol y los antecedentes de cinetosis personales o las náuseas inducidas por el embarazo.

En la revisión de Kiernan intentó correlacionar el genotipo con los factores de riesgo específicos del paciente para CINV (p. ej., antecedentes de cinetosis). Pero ningún estudio fue diseñado específicamente para esto y no se encontró correlación (18). A pesar de esto, es probable que los factores de riesgo específicos del paciente tengan una base genética y precisen de investigación específica (3).

Así las guías de práctica clínica, de diversas sociedades científicas, establecen que las siguientes condiciones son universales y prioritarias para la atención eficaz de la emesis (Guías de la MASCC, SEOM, ASCO y NCCN) (19-21) (Tabla II).

Sin embargo, la realidad de la práctica clínica no siempre se orienta a la prevención del síntoma. A me-

nudo el paciente ha de sufrir y reportar la presencia de NVIQ para recibir una cobertura profiláctica eficaz o más amplia (13). Ha existido una filosofía general en los servicios oncológicos a proveer una respuesta demasiado reactiva durante años, pero el panorama está cambiando y los pacientes también (12,14,15).

Teniendo en cuenta que el abordaje terapéutico de los pacientes oncológicos no incluye solo un esquema de tratamiento, sino que a menudo el paciente puede recibir quimioterapia, concomitante con radioterapia o con agentes orales. También se ha de tener en cuenta las combinaciones de tratamiento que el paciente va a recibir o ha recibido cuando se planifica un tratamiento antiemético. Lo ideal es ajustar de manera personalizada esta prevención (22).

Las NVIQ pueden estar presentes con la terapia radioterápica, quimioterápica, así como con las terapias dirigidas o con la inmunoterapia o la hormonoterapia, así pues, las características del paciente deben guiar la prescripción, atendiendo a una intención preventiva y prever una mayor o menor severidad en estas diferentes combinaciones (23). La respuesta puede ser diferente según la persona y no esperar que presente el mismo comportamiento y prevalencia todos los pacientes. En el estudio de Holmqvist y cols. se analizaron la asociación entre la emesis aguda inducida por radioterapia, la edad y la pérdida de peso que resultó mayor en mujeres de cáncer de cérvix mayores de 52 años con mayor número de episodios de náuseas/vómitos y una mayor toxicidad de grado III en comparación con las más jóvenes (24).

#### LA PERCEPCIÓN DEL SÍNTOMA NVIQ Y SU IMPACTO EN LA VIDA DEL PACIENTE

El manejo de los síntomas es una experiencia que representa un reto tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes, familiares y gestores de la salud.

TABLA II  
PREVENIR ES MEJOR: CUALQUIER TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEBE SEGUIR VARIOS PRINCIPIOS PARA LA PREVENCIÓN DE LAS NVIQ

La profilaxis es el primer objetivo en el tratamiento antiemético
Todo tratamiento emetogénico > 10 % debe incorporar una profilaxis adecuada
La terapia antiemética debe cubrir todo el periodo de riesgo
Las vías orales o intravenosas de los fármacos antieméticos ofrecen misma eficacia
La selección del tratamiento antiemético debe basarse en capacidad emetogénica de la terapia y en los factores de riesgo del paciente

Guías SEOM (1).



Los síntomas no solo son una señal de aviso o de malfuncionamiento, sino que también interrumpen el funcionamiento vital, personal y social. A nivel de investigaciones y de muchos contextos de la atención al paciente oncológico en nuestro país, la mayoría de los estudios se dirigen en general al estudio uno a uno, de un solo síntoma, así los estudios sobre el dolor, sobre la fatiga, o inclusive sobre las náuseas y los vómitos, y los problemas asociados o derivados de ello como las alteraciones del sueño, la ansiedad o la depresión.

La gestión de estos síntomas las consecuencias de sus resultados en la salud están compartidos en corresponsabilidad conjunta tanto para el paciente que debe poner su esfuerzo en el autocuidado, como para los miembros de su familia y para los profesionales de la salud. También para los gestores implica crear lugares o ámbitos de atención a estas necesidades físicas como un lugar donde se posibiliten acciones de educación, información y atención para estos síntomas y para los enfermos.

El paciente oncológico a lo largo de su proceso de enfermedad va a precisar de puntuales intervenciones de los profesionales de la salud, tanto oncólogos, radioterapeutas o enfermeras oncológicas en la atención aguda de un hospital, pero la mayoría de su proceso va a ser gestionado en el domicilio del paciente.

Uno de los modelos de gestión y manejo de los síntomas es el desarrollado en los noventa por la Universidad de San Francisco en California. El modelo se centraba en la experiencia negativa de los síntomas, las estrategias de manejo, y se aplicó a la práctica clínica y a la investigación. Actualmente está siendo utilizado en una variedad de estudios con enfermos crónicos y oncológicos. El modelo explica que la experiencia negativa y el impacto de los síntomas mueve a millones de pacientes oncológicos a visitar sus servicios de salud y reclama la atención de los profesionales de cuidados. El manejo de los síntomas es uno de los pilares de la Oncología o de los Cuidados Paliativos y, por lo tanto, parte de la capacitación necesaria de conocimiento esencial para una enfermera oncológica o un oncólogo (25).

#### LA EXPERIENCIA DEL SÍNTOMA DESAGRADABLE Y LOS CLÚSTERES

La experiencia del síntoma, con diferentes graduaciones, desde leve a severo, afecta a millones de pacientes con cáncer y es la causa de disrupción en su vida. Cada vez más, el paciente y su familia deben tomar un papel protagonista en el control del síntoma.

Enfermería y otros profesionales sanitarios han buscado estrategias para el manejo de los síntomas en diferentes ámbitos del paciente oncológico: cuidados agudos, cuidados crónicos, cuidados domiciliarios así, como el manejo de los síntomas en pacientes ya supervivientes.

La mayoría de las líneas de investigación se dirigen específicamente al estudio de un síntoma a su impacto en la vida del paciente y a valorar su severidad. Hay múltiples estudios sobre síntomas como el dolor, la fatiga, las náuseas o los vómitos, que son altamente prevalentes en pacientes con cáncer.

También existen aproximaciones para entender como los síntomas que están asociados unos con otros como la depresión y la ansiedad o la depresión con las dificultades en el sueño y descanso. Así mismo las náuseas y vómitos se pueden considerar como síntomas diferentes, pero con fuerte asociación. Estas asociaciones de síntomas se pueden determinar en gran número de patologías oncológicas diferentes y en diversidad de pacientes también diferentes. Pero el paciente con cáncer *rara vez experimenta un solo síntoma* o, al menos, muchos pacientes describen malestar difuso o con múltiples componentes. Miaskowski y cols. (2006) describieron que la naturaleza de la enfermedad neoplásica y el tratamiento predisponen a los pacientes con cáncer a una variedad de síntomas concurrentes. Se nombran al menos cuando dos o tres síntomas, de etiología diferente y que están relacionados entre sí, coactúan y a eso se denomina: grupo de síntomas o “cluster” (26).

Atractivas investigaciones se han realizado en la esfera de los grupos de síntomas desde el inicio del año 2001. Según Dodd y Miaskowski, enfermeras investigadoras en esta área, no se han alcanzado plenamente las posibilidades y es preciso determinar con qué fuerza se establecen las relaciones entre diferentes síntomas y la cantidad de tiempo que es necesario para que todos los síntomas agrupados como un clúster, deben estar presentes para ser denominado así (27). Los grupos de síntomas pueden ejercer efecto sinérgico como predictor de la morbilidad del paciente oncológico frente a los tratamientos o frente al proceso (27,30). Por ejemplo, si un paciente experimenta fatiga y duerme mal, es más probable que tenga náuseas o que sufra más si aparecen.

En numerosos estudios se han examinado las relaciones entre la fatiga, el dolor, las alteraciones del sueño y la depresión. Dodd, Miaskowski y cols. revisaron un gran número de ensayos con estos síntomas y estudiaron sus agrupaciones e influencias unos con otros (25,28). En sus resultados los autores explican que la fatiga, el dolor y la depresión están relacionados entre sí. También existía relación entre el dolor, la fatiga y trastornos del sueño. También se han investigado los clústeres en las NVIQ que engloban síntomas físicos y psicológicos, incluyendo arcadas secas, vómitos, anorexia, indigestión, cambio de gusto, mareos, distensión gástrica, reflujo, incapacidad para concentrarse, fatiga e inquietud. Los pacientes describieron la localización de las náuseas en sitios que van desde la cabeza/cuello, el esternón y la mitad e inferior del abdomen, hasta todo el cuerpo. Algunos pacientes identificaron los síntomas como parte de la experiencia de náuseas y otros describieron síntomas asociados con las náuseas, pero, separados de ellas (29,30).



## GUÍAS E INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LAS NVIQ

El la figura 1 se puede ver un guion de entrevista que puede resultar útil para la valoración sistemática y previa de las NVIQ.

<b>Guion de entrevista para detectar la experiencia de las NVIQ en pacientes (adaptado del artículo de Ryan A et al. 2019) (27)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En sus propias palabras, cuente como entiende de las náuseas y vómitos anticipatorios o NVIQ</li> <li>• ¿Puede explicarme su experiencia y diferencia entre náuseas y vómitos?</li> <li>• Describa cuando una persona puede estar en riesgo de vomitar o de náuseas NVIQ</li> <li>• Cuénteme el impacto o la experiencia que las NVIQ puede tener en una persona</li> <li>• Describa sus expectativas sobre las náuseas y vómitos al comienzo del tratamiento</li> <li>• Describa con sus palabras como un paciente puede detectar las náuseas</li> <li>• Cuente su experiencia con cualquier medicamento que haya sido recetado para controlar las NVIQ</li> <li>• Explique cualquier medio complementario o alternativo (no farmacológico) que realice para el control de las NVIQ</li> </ul>

Fig. 1.

Durante las últimas cuatro décadas se ha intentado crear y definir herramientas de evaluación efectivas, fiables y sensibles que predicen la emetogenicidad del paciente frente a los tratamientos. Estas escalas e índices de medida intentaban medir la experiencia del síntoma náuseas o vómitos o atendiendo a las combinaciones de fármacos y su poder emetogénico, así como a factores intrínsecos y extrínsecos del paciente (31). Una de las más utilizadas ha sido la escala o calculadora de Hesketh. La clasificación propuesta por Hesketh proporciona un medio práctico para determinar el potencial emetogénico de los agentes de quimioterapia individuales o los regímenes combinados durante las 24 horas posteriores a su administración. Muchos estudios la han utilizado posteriormente para correlacionar la capacidad de emesis esperable según los protocolos o las combinaciones de ellos (32). La información de la toxicidad experimentada en los tratamientos antineoplásicos no se basa en medidas objetivas ni en informes directos de los pacientes, sino de los médicos, incluso en los ensayos (33).

En el estudio de Di Maio y cols., con un total de 1 090 pacientes, se comparó la notificación por parte de pacientes y médicos de seis efectos adversos: anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y caída del cabello, y la posible infranotificación. El acuerdo entre pacientes y médicos fue bajo para todas estas toxicidades, oscilando la infranotificación de entre 40,7 % y 74,4 % (34), lo que demuestra que las toxicidades subjetivas tienen alto riesgo de infra notificación o que no sea notificada por el profesional (35).

Cuarenta y cuatro factores influyen en la adherencia se identificaron a partir de 159 estudios de investigación de pacientes con y sin cáncer. Los factores asociados con la adherencia en casos oncológicos y no oncológicos incluyeron relaciones con los proveedores, efectos secundarios, olvido, creencias sobre la necesidad de medicamentos, establecimiento de rutinas para tomar medicamentos, apoyo social, capacidad para adaptar los medicamentos al estilo de vida, costo y conocimiento de medicamentos. Entre los pacientes con cáncer, la depresión y las expectativas negativas también demostraron tener una relación negativa con la adherencia (36). A pesar de estos multifactoriales predictores de las NVIQ, la mayoría de las pautas de profilaxis de la emesis continúan basándose en general en la emetogenicidad de los agentes administrados.

#### DISCREPANCIAS Y DIFERENCIAS DE PERCEPCIÓN ENTRE PROFESIONALES Y PACIENTES

Las náuseas, sin vómitos, se consideran desde hace poco tiempo una enfermedad en sí misma. Por ello, la incidencia de las náuseas suele subestimarse. El estudio descriptivo, transversal y multicéntrico con el total de 947 (375 oncólogos médicos, 186 enfermeras oncológicas y 386 pacientes), de cinco países europeos para describir las discrepancias o diferencias en la percepción del impacto de las NVIQ y las NVIR, en los pacientes en comparación con las estimaciones de médicos/enfermeros oncológicos, claramente el reporte de náuseas estaba infravalorado tanto por enfermeras como médicos frente a los pacientes (12). La toxicidad experimentada en los tratamientos antineoplásicos no se basa en medidas objetivas ni en informes directos de los pacientes, sino de los médicos, incluso en los ensayos. En este estudio de Di Maio y cols., un total de 1 090 pacientes se comparó la notificación por parte de pacientes y médicos de seis efectos adversos: anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y caída del cabello, y la posible infranotificación. El acuerdo entre pacientes y médicos fue bajo para todas estas toxicidades, oscilando la infra notificación de entre 40,7 % y 74,4 %, lo que demuestra que las toxicidades subjetivas tienen alto riesgo de infra notificación o que no sea notificada por el médico (18).

PACIENTES Y SUS DIFICULTADES EN EL REPORTE DE LAS NVIQ

Los síntomas de las náuseas pueden ser difíciles de describir para ciertos pacientes. Los síntomas de las náuseas no son dolorosos, sino que son *sensaciones* muy molestas que se sienten en el tórax, en la parte superior del abdomen o en la parte posterior de la garganta. Las náuseas también pueden estar asociadas a dolor de cabeza, fiebre, diarrea, gases, vómitos, mareos, desasosiego, diarrea, dolor abdominal y una sensación general de malestar estomacal. La mayoría de las personas se recuperan en pocas horas o en un día. Aunque las náuseas y los vómitos de corta duración suelen ser inofensivos, a veces pueden indicar una afección más grave. Cuando se asocian a vómitos prolongados pueden provocar deshidratación o peligrosos desequilibrios electrolíticos, o ambos y más en paciente oncológico.

Para *promover el autocuidado y autonomía en el paciente frente a las NVIQ*, básicamente, la clave es la educación y una comunicación proactiva en la que tanto el paciente y el profesional acuerden qué puede ocurrir y cómo se puede reducir su impacto negativo. A pesar del avance experimentado en la profilaxis de CINV, un 40 % de los pacientes con cáncer todavía experimentan náuseas, vómitos o ambos, después de recibir quimioterapia (6).

*Las NVIQ tardías*, en general, son más difíciles de controlar y esto puede deberse a diversas razones. La primera puede estar relacionada con que la mayor parte de las NVIQ, sean tanto náusea como vómitos, y ocurren en el contexto del hogar y fuera ya del hospital o centro de día donde se recibe el tratamiento de quimioterapia. El paciente ya acabó el tratamiento y, hacia *el tercer día* posfinalización, suele devenir el momento clave de mayor peligro para la aparición del efecto adverso de las NVIQ (12,40).

Diversos estudios han explicado que los pacientes no suelen informar de todos los síntomas que le han ocurrido o le ocurren y esto se puede explicar por:

- El paciente da por supuesto que algún síntoma es esperable y, las NVIQ son uno de ellos.
- El paciente cree que puede lidiar con ello y espera que pasen.
- El paciente no quiere molestar o no le da importancia.
- El paciente teme que si reporta muchos efectos secundarios se pueda decidir de no continuar con el protocolo pautado.
- Teme también la reducción de dosis y, por ende, la reducción de sus posibilidades de respuesta frente al tumor.

Su dificultad radica en la incapacidad de reflejar lo que supone el impacto de los síntomas derivados de la enfermedad y de los tratamientos en la calidad de vida (CV)

de cada persona y ello en el cambiante transcurso de su proceso oncológico.

Teniendo en cuenta cómo cambia la calidad de vida a lo largo del proceso oncológico y en las diferentes fases de la enfermedad, del tratamiento y de la posterior supervivencia o no, necesitaríamos una herramienta suficientemente fiable, válida y consensuada entre los profesionales y que resultara de sencilla y cómoda aplicación.

Planteado así, se conoce que la CV cambia y es percibida de manera diferente por cada persona que se enfrenta a un proceso oncológico. Siendo la CV no una condición dada o fija, sino que disminuye en el proceso oncológico, puede ser entendida como un proceso acumulativo que resulta de las interacciones con el medio, con los profesionales, con la enfermedad y con la misma forma que se entiende o se vivencia esta situación. Hasta el momento no se ha determinado una mejor manera de medir el impacto de los síntomas del cáncer y sus tratamientos en la calidad de vida. El problema de este enfoque es la relación que pueda darse entre lo percibido por los profesionales y lo percibido por los pacientes en los niveles de logro y, por tanto, para la valoración adecuada al atender sus necesidades. Otro punto problemático son las desigualdades en los estudios en cuanto al mismo concepto, al uso de instrumentos para medirla o en qué momento del proceso. No es un constructo fijo, sino que es dinámico a lo largo de un proceso denominado agudo o crónico. El cáncer no puede considerarse un proceso igual en cada persona, ni tampoco en cada una de las diferentes patologías.

Se sabe y, se ha estudiado ampliamente, que la información a los pacientes capacita y les empodera. Estar adecuadamente informado y preparado frente a una experiencia como es el cáncer reduce la ansiedad y la angustia, mejora el afrontamiento, incrementa la autonomía y la toma de decisiones, promueve la recuperación y mejora finalmente la calidad de vida. Sin embargo, los pacientes con cáncer informan sobre necesidades insatisfechas de información y apoyo en varios momentos del recorrido del proceso que no son atendidos por los profesionales ni por los servicios oncológicos actuales. En un estudio realizado por Knobf y cols., en 2013, se describe la relación entre la preparación con información del paciente y los resultados reportados por los pacientes. Se describe el papel de las enfermeras oncológicas en el intercambio de información, en la ayuda para resolver las barreras proporcionando una atención centrada en el paciente y, sobre todo, centrada en las necesidades del paciente que da como resultados una mayor calidad de la atención (37).

En toda relación paciente-enfermera es importante este intercambio de información, pero quizás en el paciente oncológico esta reciprocidad en los canales de comunicación resulta vital para el manejo de los síntomas, la prevención de las complicaciones y el afrontamiento efectivo al proceso de la persona (Tabla III).

TABLA III  
ACTUACIONES DE CUIDADOS ANTE LA PREVISIÓN DE EMESIS

Realizar seguimiento de los efectos secundarios de los pacientes: búsqueda de los que podrían necesitar más control
Monitorización y seguimiento de la tolerancia al tratamiento
Actuación de filtro antes de derivarse a emergencias (control de enfermeras por teléfono, básicamente en las unidades de hospital de día)
Revisar y reforzar la adherencia al tratamiento antiemesis
Educar en pautas de autocuidado y prevención
Consejo y asesoría en cuestiones de nutrición adaptada a la situación de tratamiento (quimioterapia y radioterapia)
Actividades para realizar y adaptaciones a la vida diaria
Signos y síntomas de emergencia
Cómo gestionar con las emociones
Educación y asesoría a cuidador y familia
Comunicar a los médicos los problemas, planificar acciones a tomar o decisiones cambio de dosis

*Elaborada por la autora.*

*CUESTIONES CULTURALES Y DE PRAXIS  
QUE INFLUYEN EN EL CONTROL DE LA EMESIS  
EN NUESTRO CONTEXTO*

Aunque un 75 % de profesionales considera que no se priorizan suficientemente las NVIQ en el paciente oncológico (14), sin embargo, los primeros que pueden,

algunas ocasiones no priorizar son los propios pacientes, ya que asumen que las NVIQ forman parte de los inevitables efectos secundarios del tratamiento.

A continuación, en la tabla IV, se exponen algunos factores de nuestro contexto y de la práctica clínica, que se han detectado que dificultan el control de la emesis de manera óptima.

TABLA IV

Las mujeres, en general, reciben menor atención que los hombres en la emesis. Este sesgo por género se produce en otros síntomas y también en el control de la emesis
Los vómitos agudos si reciben tratamiento de acuerdo con las guías de práctica clínica basadas en la evidencia, pero las retardadas presentan peor control
La combinación de antraciclina más ciclofosfamida, ambos fármacos usuales en el tratamiento del cáncer de mama representa una situación particularmente de riesgo de náuseas y vómitos, pero reciben baja antiemesis
No se evalúa de manera sistemática y previa a la quimioterapia, cuál ha sido la experiencia previa del paciente en la emesis (ni en hombres, ni en mujeres).
No se diferencia entre las náuseas y los vómitos. Los vómitos reciben mayor atención y se contabilizan, pero las náuseas suelen estar infra reportadas
En numerosas ocasiones las náuseas quedan no reportadas, teniendo menos atención por parte médica
Aunque parece que el riesgo de náuseas y vómitos aumenta durante múltiples ciclos, las dosis antieméticas no suelen ser adaptadas a lo largo del tiempo
En general los tratamientos antieméticos no son individualizados a cada persona o situación, sino que el protocolo está definido de acuerdo con el fármaco antineoplásico
La adherencia a las pautas de antieméticos es baja. Tras años de experiencia profesional he podido comprobar que los pacientes esperan a presentar un vómito para tomar la medicación. Tiene que ver con la expectativa de que el paciente “tiene que resignarse y aguantar” ya que es un efecto colateral a los tratamientos

*(Continúa en la página siguiente)*

TABLA IV (CONT.)

Existen factores culturales en el género masculino que dificultan reconocer y la descripción - expresión de las náuseas, sobre todo en aquellos pacientes que nunca la han experimentado de manera previa. Personas más adultas y mayores

Los protocolos que implican recibir quimioterapia x 3 días, no reciben pauta de emesis previa cada día

Los pacientes más ancianos con polifarmacia para diferentes patologías suelen dejar en segundo plano la toma de la pauta antiemética

El uso de terapias complementarias/alternativas suele ser común en pacientes, pero los profesionales no las recogen ni monitorizan, pudiendo tener consecuencias de incompatibilidad farmacológica

*Elaborada y adaptada por la autora.*

Las investigaciones indican que ciertas variables psicológicas previas al tratamiento, incluidas las propias percepciones de los pacientes sobre su susceptibilidad a padecer náuseas, así como las expectativas relacionadas con el tratamiento y el historial de náuseas, es decir, de mareos con la cinetosis, las náuseas gestacionales y los niveles iniciales de náusea pueden ayudar a predecir la gravedad de las náuseas durante la quimioterapia (38), Devlin y cols. explican la percepción subjetiva del paciente si predice la severidad de los vómitos posteriores ( $p = 0,16$ ), pero las expectativas de náuseas no lo hicieron de igual manera. De ahí la importancia de prevenir las NVIQ en el ciclo 1 para reducir toxicidad en ciclos posteriores. Chan y cols., en un estudio multicéntrico prospectivo, con adultos sin quimioterapia previa y programados para recibir quimioterapia alta o moderadamente emetogénica en seis países de Asia, se les consultó sobre la posibilidad de emesis antes del ciclo 1 de quimioterapia y la ansiedad si resultó clínicamente significativa como probabilidad de mayor de náuseas anticipatorias (39).

#### INTERVENCIONES REALIZADAS PARA DISMINUIR LAS NVIQ

El paciente oncológico quiere realizar acciones por sí mismo para minimizar el efecto negativo de las NVIQ y, en general, para controlar la toxicidad y los efectos adversos. Se ha extendido el uso de diversas terapias complementarias o de autocuidado a la terapia anti-neoplásica para intentar conllevar lo mejor posible las náuseas y los vómitos. Una ojeada a la literatura nos permite conocer diversidad y variedad de técnicas, y terapias y su eficacia no siempre está contrastada o apoyada por evidencia. Así, en el estudio de Toniolo y cols. se plantean la efectividad de la inhalación de *aromaterapia* para mujeres afectas de tumores ginecológicos, pero la diversidad de los métodos de aplicación, dosis y el tamaño pequeño de las muestras impone muchas limitaciones a la generalización de los datos o poder confirmar la superioridad de la aromaterapia frente a otros tratamientos (7).

En cuanto a la música como intervención efectiva para las NVIQ, los resultados de este metaanálisis mostraron que las intervenciones musicales sí se asociaron con la reducción de la incidencia de NVIQ anticipatorias y a la gravedad de los vómitos tardíos; sin embargo, hubo resultados controvertidos en su efecto para la reducción de la incidencia de NVIQ aguda CITA (40). Otros estudios abordaron el beneficio del yoga en un ensayo clínico frente a la terapia antiemética convencional, observando un pequeño beneficio en el control de vómito y un insignificante control de la náusea, pero que se recomienda su actividad. En el estudio con *mindfulness* se observó que mejoraba alguno de los síntomas asociados del paciente como las dificultades del sueño, el control de la ansiedad o el distrés y mejora de la calidad de vida. De todas formas, no hay estudios sobre el efecto de otras actividades como el Taichi, el Pilates y el Qigong (41,42).

En otro estudio realizado por enfermeras oncológicas, con una intervención de 20 minutos centrada en los comportamientos y con intervención de alta intensidad de *mindfulness* relajación-MR vs. baja intensidad de relajación con música-RM sobre las náuseas anticipatorias y el vómito, los resultados en la reducción de las náuseas anticipatorias, ajustado a edad, sexo, estadio o nivel emetogénico de la quimioterapia no presentaron diferencias entre los grupos de tratamiento (43). Otros estudios se han centrado en la acupresión con diferentes localizaciones, auricular, en muñeca con diferentes técnicas (44,45) más antieméticos estándar. En esta revisión se demostró superior al uso de tratamiento, pero se consideró que los efectos antieméticos de acupresión eran una mezcla de efectos de tratamiento específicos y efectos placebo (46).

En un interesante ensayo americano las enfermeras oncológicas utilizaron juegos virtuales de adultos para examinar la frecuencia y los tipos de comportamientos preventivos y de autocuidado de los participantes con respecto a las NVIQ, tras la quimioterapia. Un total de 80 pacientes mayores de 60 años y recién diagnosticados con cáncer fueron reclutados de un centro oncológico. La intervención consistió en usar el juego que infor-



maba de actitudes y comportamientos de autocuidado preventivos. Los antieméticos fueron la estrategia más común utilizada, seguida de las estrategias dietéticas (40). Los participantes puntuaron todos los aspectos del juego como altamente aceptables.

*Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de intereses.*

**CORRESPONDENCIA:**

Paz Fernández-Ortega  
 Instituto Catalán de Oncología  
 Gran Vía de l'Hospitalet 199-203  
 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
 e-mail: mfo@iconcologia.net

**BIBLIOGRAFÍA**

- Majem M, de las Peñas R, Virizuela JA, Cabezón-Gutiérrez L, Cruz P, Lopez-Castro R, et al. SEOM clinical guideline emesis (2021). *Clin Transl Oncol* 2022;24(4):712-23.
- Yates BJ, Catanzaro MF, Miller DJ, McCall AA. Integration of Vestibular and Emetic Gastrointestinal Signals that Produce Nausea and Vomiting: Potential Contributions to Motion Sickness. *Exp Brain Res* 2014;232(8):2455.
- Crowder SL, Hoogland AI, Welniak TL, LaFranchise EA, Carpenter KM, Li D, et al. Metagenomics and chemotherapy-induced nausea: A roadmap for future research. *Cancer* 2022;128(3):461-70.
- Wickham RJ. Revisiting the physiology of nausea and vomiting — challenging the paradigm [Internet]. *Support Care Cancer* 2020;28(1):13-21.
- Wickham RJ. Nausea and Vomiting: a Palliative Care Imperative. *Curr Oncol Rep* 2020;22(1):1.
- Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28(6):1260-7.
- Toniolo J, Delaide V, Beloni P. Effectiveness of Inhaled Aromatherapy on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *J Altern Complement Med* 2021;27(12):1058-69.
- 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.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27(Suppl 5):v119-33.
- Warr D. Bringing it all together in the treatment of CINV: application of current knowledge into routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2018;26:29-33.
- Grunberg S. Patient-Centered Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Cancer Control* 2012;19(2 Suppl):10-5.
- Vidall C, Dielenseger P, Farrell C, Lennan E, Muxagata P, Fernández-Ortega P, et al. Evidence-based management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A position statement from a European cancer nursing forum. *Ecancermedicallscience* 2011;5(1):211.
- Vidall C, Fernández-Ortega P, Cortinovis D, Jahn P, Amlani B, Scotté F. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3297-305.
- Young A, Dielenseger P, Ortega PF, Perez DF, Jones P, Lennan E, et al. Helping patients discuss CINV management: Development of a Patient Charter. *Ecancermedicallscience* 2013;7:296.
- Fernández-Ortega P, Caloto MT, Nocea G, SFrancisco J, Gómez J, Zabaleta P, Llombart-Cussac A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2012;20:3141-8.
- Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(18):2492-505.
- Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer* 2018;26:5-9.
- Kiernan J. Genetic Influence on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Narrative Review. *Oncol Nurs Forum* 2016;43(3):389-93.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27:v119-33.
- Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer* 2019;27(1):87-95.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240-61.
- Effective interventions for CINV: NCCN Antiemesis Clinical Practice Guidelines in Oncology. *ONS News* 2004;19(9 Suppl):17-8.
- Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(7):883-93.
- Holmqvist A, Lindahl G, Mikivier R, Uppungunduri S. Age as a potential predictor of acute side effects during chemoradiotherapy in primary cervical cancer patients. *BMC Cancer* 2022;22(1):371.
- Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Advancing the science of symptom management. *J Adv Nurs* 2001;33(5):668-76.
- Miaskowski C. Symptom clusters: establishing the link between clinical practice and symptom management research. *Support Care Cancer* 2006;14(8):792-4.
- Barsevick AM. The concept of symptom cluster. *Semin Oncol Nurs* 2007;23(2):89-98.
- Dodd MJ, Cho MH, Cooper BA, Miaskowski C. The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2010;14(2):101-10.
- Olver IN, Elliott JA, Koczwara B. A qualitative study investigating chemotherapy-induced nausea as a symptom cluster. *Support Care Cancer* 2014;22(10):2749-56.
- Vanbockstael J, Coquan E, Gouéran S, Allouache D, Faveyrial A, Noal S, et al. How to improve the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting? The French NAVI study. *Support Care Cancer* 2016;24(3):1131-8.
- Escobar Álvarez Y, De Castro Carpeño J, Bell D, Drago A, Franceschetti A. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the real-world setting in Spain. *Clin Transl Oncol* 2021;23(10):2155-62.
- 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.
- Mayor S. Side-effects of cancer drugs are under-reported in trials. *Lancet Oncol* 2015;16(3):e107.

34. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol* 2015; 33(8):910-5.
35. Mayor S. Doctors less likely than patients to report toxicity of cancer treatments, study shows. *BMJ* 2015;350:h485.
36. Ryan A, Noonan B. Exploring Nurses' Understanding of Anticipatory Nausea and Vomiting in Patients With Cancer. *Oncol Nurs Forum* 2019;46(6):738-45.
37. Knobf MT, Musanti R, Dorward J. Exercise and quality of life outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007;23:285-96.
38. Devlin EJ, Whitford HS, Peoples AR, Morrow GR, Katragadda S, Giguere JK, et al. Psychological predictors of chemotherapy-induced nausea in women with breast cancer: Expectancies and perceived susceptibility. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2021;30(6):e13488.
39. Chan A, Kim HK, Hsieh RK, Yu S, de Lima Lopes G, Su WC, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice — a longitudinal analysis. *Support Care Cancer* 2015;23(1):283-91.
40. Wei TT, Tian X, Zhang FY, Qiang WM, Bai AL. Music interventions for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(9):4031-41.
41. Kothari T, Jakhar S, Bothra D, Sharma N, Kumar H, Baradia M. Prospective randomized trial of standard antiemetic therapy with yoga versus standard antiemetic therapy alone for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in South Asian population. *J Cancer Res Ther* 2019;15(5):1120-3.
42. Stan DL, Collins NM, Olsen MM, Croghan I, Pruthi S. The evolution of mindfulness-based physical interventions in breast cancer survivors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:758641.
43. Hunter JJ, Maunder RG, Sui D, Esplen MJ, Chaoul A, Fisch MJ, et al. A randomized trial of nurse-administered behavioral interventions to manage anticipatory nausea and vomiting in chemotherapy. *Cancer Med* 2020;9(5):1733-40.
44. Chen L, Wu X, Chen X, Zhou C. Efficacy of Auricular Acupressure in Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:8868720.
45. Miao J, Liu X, Wu C, Kong H, Xie W, Liu K. Effects of acupressure on chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud* 2017;70:27-37.
46. Hu J, Shen Y, Zhang G, He J, Sun M, Zhang H, et al. Effect of acupoint therapies on chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review protocol. *Med (United States)* 2019;98(37): e17109.

# Patofisiología y principios terapéuticos de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

JUAN BAYO CALERO, MARTA AMÉRIGO GÓNGORA, VICTORIA GARCÍA SAMBLAS

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

## RESUMEN

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) representan una complicación frecuente en el paciente oncológico. Actualmente su fisiopatología no está esclarecida por completo. Parece ser que la emesis puede estar relacionada con distintos neurotransmisores que se liberan predominantemente en el tracto gastrointestinal ejerciendo su acción en áreas del tronco encefálico encargadas del reflejo emético. Hay tres tipos de NVIQ: agudos, tardíos y anticipatorios; saber reconocerlos es fundamental para su correcto manejo y prevención. La probabilidad de aparición de NVIQ está determinada por factores que van a depender del paciente (edad, sexo, alcohol...) y factores que están más relacionados con el tratamiento antineoplásico (tipo de fármaco, velocidad y formas de administración). En la actualidad disponemos de una gran variedad de fármacos antieméticos entre los que destacan los antagonistas del receptor de la serotonina y de la neurocinina-1 (NK1).

**PALABRAS CLAVE:** Náuseas. Vómitos. Quimioterapia. Neurotransmisor.

## INTRODUCCIÓN

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) representan una complicación frecuente en los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico. Se ha descrito que en más del 50 % de pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena (QAE) experimentan NVIQ (1). Como consecuencia de este conocido

## ABSTRACT

*Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) represent a frequent complication in cancer patients. Its pathophysiology is currently not fully understood. It seems that emesis may be related to different neurotransmitters that are released predominantly in the gastrointestinal tract, working in areas of the brains who are responsible for the emetic reflex. There are three types of CINV: acute, late and anticipatory; knowing how to recognize them is essential for their correct management and prevention. The probability of the appearance of CINV is determined by factors that will depend on the patient (age, sex, alcohol...) and factors that are more related to antineoplastic treatment (type of drug, speed and forms of administration). We currently have a wide variety of antiemetic drugs, among which serotonin receptor antagonists and neurokinin-1 (NK1) stand out.*

**KEYWORDS:** Nausea. Vomiting. Chemotherapy. Neurotransmitter.

efecto secundario, es posible la aparición de complicaciones (deshidratación, alteraciones electrolíticas, desnutrición y/o insuficiencia renal secundaria) (2). Por tanto, supone un gran reto la prevención y el tratamiento adecuado de las náuseas y vómitos para conseguir un correcto cumplimiento terapéutico y asegurar la calidad de vida del paciente (1).



FISIOPATOLOGÍA

NEUROANATOMÍA

MECANISMO

Sigue siendo difícil comprender con precisión los mecanismos por los que la quimioterapia induce la emesis. Los fármacos quimioterapéuticos pueden causar náuseas y vómitos al activar los receptores de neurotransmisores en el intestino delgado. Las fibras aferentes transmiten los estímulos al tronco encefálico, que luego envía señales eferentes a través del nervio vago para inducir el vómito. Parece que el daño celular intestinal producido por la quimioterapia inicia la liberación de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), y otros agentes neuroactivos de las células enterocromafines. Estos agentes se unen al receptor 3 de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) y otros receptores en las fibras aferentes vagales y espláncnicas dentro de la pared del tracto gastrointestinal que cuando se estimulan se proyectan al área postrema (AP) y al núcleo del tracto solitario (NTS), lo que da como resultado la activación del arco reflejo emético.

Algunos agentes quimioterápicos o sus derivados pueden interactuar directa o indirectamente con los receptores dentro del AP/NTS, con la subsiguiente activación del centro del vómito. Otras áreas superiores del sistema nervioso central también pueden ser una fuente de algunos tipos de estímulos eméticos.

Teniendo en cuenta lo que hay hasta ahora publicado, cabe sugerir que la respuesta emética a la quimioterapia está mediada por neurotransmisores a través de una vía central y otra periférica (3,4):

- La *vía central* está mediada principalmente por los receptores de la sustancia P y NK1. Se localizan principalmente en el cerebro. Se asocian principalmente a NVIQ tardíos (24 horas posteriores a la quimioterapia).
- La *vía periférica* se caracteriza por estar mediada predominantemente por los receptores 5-HT y 5-HT<sub>3</sub> en el tracto intestinal. Es la responsable mayoritariamente de NVIQ aguda que es la que ocurre en las primeras 24 horas tras la quimioterapia.

Para comprender el complejo mecanismo del NVIQ, es necesario detallar los diferentes sistemas implicados. En el sistema nervioso encontramos tres zonas del tronco encefálico, especialmente relacionadas con el reflejo emético: el centro del vómito (hoy en día también conocido como generador central de patrones o GCP) y dos áreas situadas en el tronco del encéfalo dorsal (NTS y AP) (5). Podemos verlo de forma esquemática en la figura 1.

- El *centro del vómito o GCP* es un conjunto de estructuras anatómicas que consta de núcleos receptores y efectores ubicados en la médula encargado

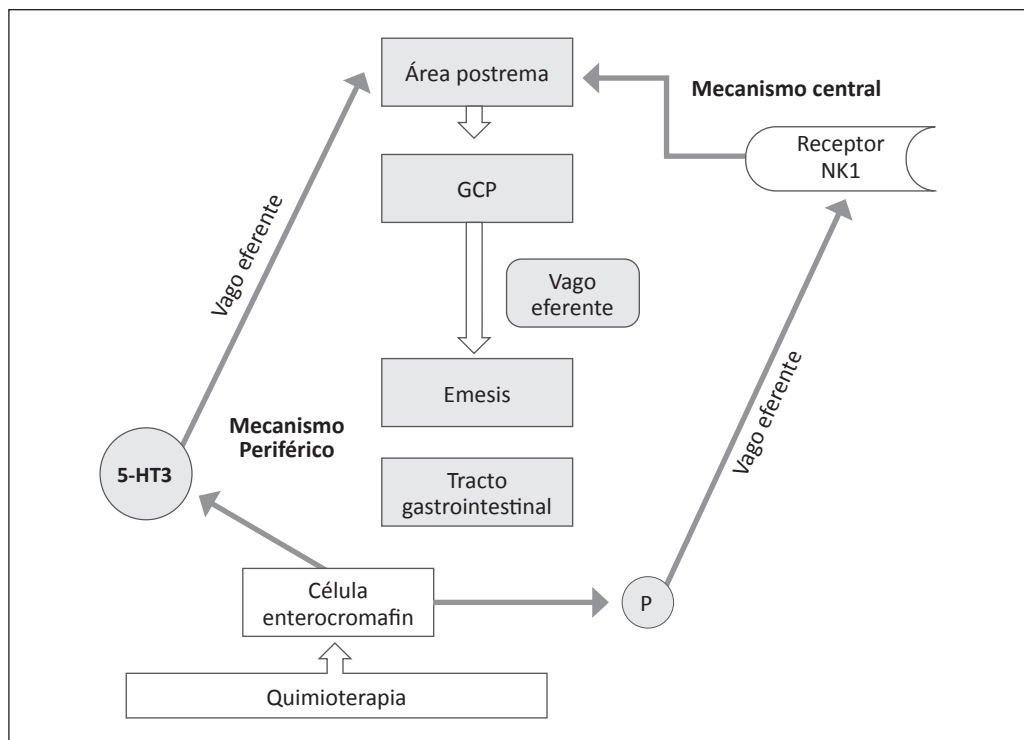


Fig. 1. Mecanismo de emesis inducida por quimioterapia.

de coordinar el reflejo emético. Es responsable de coordinar actividades eferentes como la respiratoria, gastrointestinal y autonómica asociada con náuseas y vómitos, así como funciones aferentes procedentes de diferentes partes del organismo (tracto gastrointestinal, corteza cerebral y zona de activación de receptores) que implican una amplia variedad de estímulos que pueden desencadenar la emesis (6,7). El AP y NTS se localizan en el suelo del cuarto ventrículo. En esta zona la barrera hematoencefálica (BHE) está poco desarrollada y es fácilmente accesible a sustancias proeméticas de la circulación sistémica. Es una fuente importante de entrada aferente al GCP y es un sitio de unión característico de receptores muscarínicos (M1), dopaminérgicos (D2), así como de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), neuroquinina-1 (NK1), y de receptores de histamina (H1) (8,9).

- Por otro lado, se encuentra el denominado *complejo vagal dorsal*, muy relacionado con la emesis anticipatoria. Se trata de estructuras corticales y del tronco encefálico superior, así como de información procedente del tracto gastrointestinal, transmitida por los nervios vago y esplácnico, cuyas fibras aferentes terminan muy próximas a las áreas NTS y AP (10).

#### NEUROTRANSMISORES

Aunque se han descrito más de treinta neurotransmisores relacionados con NVIQ (11), los de mayor relevancia clínica y terapéutica son:

- El más importante a tener en cuenta es la serotonina (12). Es liberada por las células enterocromafines en el tubo digestivo como respuesta a la quimioterapia. La serotonina se une a los receptores tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>) que se sitúan en terminaciones aferentes vagales del tubo digestivo que estimulan a las áreas AP y NTS como ya hemos explicado anteriormente. De esta forma, el bloqueo de dichos receptores se ha convertido en un pilar fundamental en la terapia antiemética de las NVIQ.
- Otro neurotransmisor a tener en cuenta es la sustancia P13, que también es liberada por las células enterocromafines anteriormente mencionadas. Su importancia radica en que se uno a los receptores conocidos como neurocinina- 1 (NK1), localiza-

dos predominantemente a nivel cerebral y cuya antagonización selectiva ejerce un potente efecto antiemético.

- La dopamina, es una catecolamina que actúa como neurotransmisor en el SNC como simpaticomimético. La estimulación de los receptores de dopamina situados en el AP también puede desencadenar emesis. La inactivación de los receptores D2 mediante un mecanismo antagónico es otra herramienta fundamental en la terapéutica antiemética.

#### TIPOS DE EMESIS

Se han establecido tres tipos de NVIQ: agudos, tardíos y anticipatorios. Saber reconocer los distintos tipos es fundamental para realizar una adecuada prevención y un correcto manejo de los mismos (Tabla I).

- *Emesis aguda*: es aquella que ocurre en las primeras 24 horas en las que se administra la quimioterapia (14). Generalmente tiene lugar a las 2 horas posteriores a la administración de quimioterapia en ausencia de profilaxis antiemética. Suele alcanzar su máximo punto entre las 4 y 6 horas posteriores a la administración.
- *Emesis tardía*: suele aparecer pasadas las 24 horas tras la administración de quimioterapia (14). Si no se realiza una adecuada profilaxis antiemética, puede alcanzar su punto máximo a las 72 horas de la administración de tratamiento para ir disminuyendo paulatinamente en los 2-3 días posteriores. Aunque la frecuencia y el número de episodios eméticos puede ser menor en este tipo de emesis en comparación con la emesis aguda, cabe destacar que en esta fase las NVIQ se controlan menos eficazmente con los medicamentos antieméticos actuales.
- *Emesis anticipatoria*: se trata de una respuesta condicionada en aquellos pacientes que han presentado NVIQ en ciclos previos (15). Como explicamos anteriormente, esta puede estar relacionada con una variedad de estímulos en asociación con ciclos posteriores de quimioterapia. Gracias al desarrollo progresivo de la terapéutica antiemética que ha permitido un control de la emesis durante el ciclo inicial de tratamiento, la emesis anticipatoria se ha convertido en un problema menos significativo.

TABLA I  
CLASIFICACIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

<i>Aguda</i>	<i>Retardada</i>	<i>Anticipatoria</i>
Durante las primeras 24 horas posquimioterapia	24 h posquimioterapia y pueden durar hasta 5-7 días	Antes del 2.º ciclo o siguientes ciclos de quimioterapia

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Existen distintos factores que pueden aumentar la probabilidad de aparición de NVIQ en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico (16-18). Es importante evaluarlos de forma sistemática e individual con cada paciente.

#### FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DEL PACIENTE

- *Sexo femenino*: es uno de los factores de riesgo con mayor aceptación. Se ha identificado como factor independiente en múltiples estudios. El más relevante es el trabajo de Suji y cols. (19), que incluía a 825 pacientes bajo tratamiento con cisplatino y triple terapia antiemética.
- *Edad*: es otro ítem importante a tener en cuenta. Si bien el límite de edad varía entre 55 y 60 años, existe evidencia según diversos estudios de que en pacientes menores de 60 años el riesgo aumenta.
- *Status performance*: medido por la escala ECOG. A mayor ECOG (mayor de 0-1) mayor riesgo de NVIQ. Sin embargo, este hallazgo se ha demostrado solo en NVIQ retardada (20).
- El consumo crónico de *alcohol* paradójicamente, para ser factor protector en la emesis inducida por quimioterapia retardada. Se cree que este hecho está relacionado con un daño crónico presente en el tronco encefálico.

#### FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

- La emesis presentada en tratamientos quimioterápicos previos, aumenta el riesgo de NVIQ.
- Los metabolizadores rápidos de ciertos antagonistas del receptor de serotonina, son más susceptibles a NVIQ graves (21) y ciertos polimorfismos en el receptor 3 de serotonina también pueden estar relacionados con un mayor riesgo de NVIQ (22).
- Aquellos pacientes que presentan emesis aguda con quimioterapia tienen una probabilidad significativamente mayor de emesis tardía.
- Una historia previa de cinetosis se ha demostrado en múltiples estudios como factor de riesgo independiente (20).

#### ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE EMESIS DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Por otro lado, es importante resaltar que el manejo de las NVIQ se ha visto facilitado gracias al desarrollo de esquemas de clasificación que reflejan la probabilidad de emesis después de la administración de un agente

en particular (23). Así, los tratamientos antineoplásicos se clasificaron en cuatro categorías (Tabla II):

- Riesgo alto: > 90 % de probabilidad de emesis.
- Riesgo moderado: 30-90 % de probabilidad de emesis.
- Bajo: 10-30 % de probabilidad de emesis.
- Mínimo: < 10 % de probabilidad de emesis.

Hay que resaltar que, para cualquier tipo de fármaco, la vía y velocidad de administración, así como la dosis pueden estar relacionadas con la emetogenicidad (24,25). Cuando se administran varios agentes quimioterápicos de manera conjunta es importante identificar en primer lugar el fármaco con mayor riesgo de emesis y posteriormente evaluar la contribución relativa de los otros fármacos.

#### TERAPIA ANTIEMÉTICA

En la actualidad disponemos de una variedad de fármacos identificados como antieméticos. Los más empleados, se identifican dentro de los grupos que se exponen a continuación.

#### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA SEROTONINA

El mecanismo de acción en este grupo de fármacos radica en el bloqueo de receptores tipo 5-HT<sub>3</sub>, que podemos encontrarlos tanto a nivel central como en fibras aferentes vagales del tracto gastrointestinal (26,27).

A este grupo pertenecen ondansetrón, granisetrón, dolasetrón y palonosetrón. Suelen emplearse sobre todo en la emesis aguda. Los principales efectos secundarios a tener en cuenta son la cefalea, estreñimiento y la prolongación del intervalo QT corregido (28-30).

#### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE NEUROKININA (NK1)

Estos fármacos inhiben selectivamente los receptores de la sustancia P que se encuentran en el tronco encefálico. Relacionados con eventos de emesis tardía (31). En este grupo encontramos fármacos como aprepitant, fosaprepitant, netupitant y rolapitant.

#### DEXAMETASONA

Los glucocorticoides son antieméticos efectivos y bien tolerados para la emesis inducida por quimioterapia. queda por dilucidar su mecanismo de acción. La dexametasona demostró aumentar el efecto de los antagonistas de receptores tipo 5-HT<sub>3</sub>. No debemos olvidar que en combinación con antagonistas de NK1, las concentraciones de dexametasona pueden aumentar (32).

TABLA II  
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTINEOPLÁSICOS EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE EMESIS

<i>Riesgo emético de los agentes antineoplásicos</i>				
	<i>Alto (&gt; 90 %)</i>	<i>Moderado (30-90 %)</i>	<i>Bajo (10-30 %)</i>	<i>Mínimo (&lt; 10 %)</i>
<i>Intravenoso</i>	Antraciclina	Alemtuzumab	Aflibercept	Atezolizumab
	Ciclofosfamida	Trióxido de arsénico	Bortezomib	Avelumab
	Carmustina	Azaticidina	Brentuximab	Bevacizumab
	Cisplatino	Bendamustina	Cabacitaxel	Bleomicina
	Ciclofosfamida > 1500 mg/m <sup>2</sup>	Carboplatino	Cetuximab	Daratumumab
	Dacarbazina	Ciclofosfamida < 1500 mg/m <sup>2</sup>	Docetaxel	Durvalumab
	Estreptozaocina	Ifosfamida	Eribulina	Fludarabina
		Irinotecán	Etopósido	Ipilimumab
		Doxorrubicina	Fluorouracilo	Nivolumab
		Epirubicina	Gemcitabina	Pembrolizumab
		Idarubicina	Metotrexate	Ramucirumab
		Oxaliplatino	Mitomicina	Rituximab
		Tiotepa	Nab-paclitaxel	Trastuzumab
			Paclitaxel	Vinblastina
			Panitumumab	Vincristina
			Pemetrexed	Vinorelbina
			Pertuzumab	
			Temsirolimus	
			Topotecán	
			Trastuzumab-emtansina	
		Vinflunina		
<i>Oral</i>	Abemaciclib		Gefitinib	
	Cabozantinib		Glasdegib	
	Ceritinib		Hidroxiurea	
	Crizotinib		Ibrutinib	
	Ciclofosfamida		Idelalisib	
	Imatinib		Lapatinib	
	Lenvatinib		Lenalidomida	
	Lomustina		Lorlatinib	
	Niraparib		Melfalán	
	Procarbacina		Metotrexate	
	Ribociclib		Neratinib	
	Rucaparib		Nilotinib	
	TAS-102		Olaparib	
	Temozolamida		Osimertinib	
	Vinorelbina		Palbociclib	
			Pazopanib	
			Regorafenib	
			Sorafenib	
			Sunitinib	
			Talazoparib	
			Tegafur-uracilo	
			Vandetanib	
			Vemurafenib	
		Venetoclax		
		Vismodegib		

TABLA III  
USO COMBINADO DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

<i>Esquema de manejo propuesto. Uso combinado de fármacos (36-38)</i>	
<i>Riesgo alto</i>	1. Antagonista del receptor de NK1 2. Antagonista de 5-HT3 3. Dexametasona 4. Olanzapina
<i>Riesgo moderado</i>	1. Antagonista del receptor de NK1 2. Antagonista de 5-HT3 3. Dexametasona
<i>Riesgo bajo</i>	1. Antagonista de 5-HT3 2. Dexametasona

A pesar de los múltiples efectos secundarios derivados del uso de corticoides, el más limitante en este caso sería el insomnio dadas las dosis necesarias para esta indicación (33).

#### ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA

Su efecto viene determinado por el bloqueo de los receptores de dopamina, más concretamente de los tipos 2 o D2 localizados en el centro del vómito. La metoclopramida y domperidona pertenecen a este grupo de medicamentos (34). Si bien, la metoclopramida no suele usarse en profilaxis puesto que las dosis necesarias para la misma, pueden producir efectos extrapiramidales.

#### OTROS FÁRMACOS

Disponemos de una serie de fármacos que, aunque en monoterapia presentan un efecto moderado, en las NVIQ en combinación con otros regímenes terapéuticos (principalmente anti-5-HT3 e inhibidores de NK1) contribuyen a potenciar de modo global el efecto antiemético. Pertenecen a este grupo diversos fármacos como las benzodiazepinas y los antipsicóticos, entre ellos destacan la olanzapina y el haloperidol (35).

#### USO COMBINADO DE FÁRMACOS

En la tabla III proponemos el uso combinado de los diferentes tipos de fármacos antieméticos en función del riesgo emético.

#### EMESIS ANTICIPATORIA Y REFRACTARIEDAD

No debemos olvidar la emesis anticipatoria, dado que de manera indirecta también ocasiona NVIQ. Este tipo de emesis, puede afectar entre el 8 % y el 14 % de

los pacientes según el número de ciclos de quimioterapia evaluados. Los factores de riesgo más relevantes en este tipo de náuseas son la aparición de NVIQ en ciclos anteriores, así como la presencia de ansiedad (38). Dado su mecanismo fisiopatológico suelen ser resistentes a los grupos de antieméticos mencionados anteriormente. De esta manera, el enfoque principal para la prevención de la emesis anticipatoria es la prevención de las NVIQ en cada ciclo de quimioterapia que se va a iniciar por primera vez. Se recomienda, para aquellos pacientes que la desarrollan, el uso de hipnosis, terapia conductual con desensibilización sistémica como métodos no farmacológicos, así como el uso de benzodiazepinas (principalmente lorazepam [39] y alprazolam [40]).

Por último, debemos tener en cuenta aquellos casos refractarios. En esta situación es importante investigar aquellos factores de riesgo dependientes tanto del paciente como del agente quimioterápico que puedan desempeñar algún rol en la refractariedad. En caso de que el paciente no esté bajo un régimen de combinación de cuatro fármacos, debe considerarse añadir fármacos como olanzapina al esquema de profilaxis puesto que se ha demostrado que su adición a un régimen de triple terapia puede lograr una eficacia de hasta el 70 % de NVIQ refractarios. Si a pesar de esto, o si el paciente ya presenta un esquema basado en cuatro fármacos, se recomienda realizar la rotación de los antagonistas de 5-HT3 y NK1 (37,39).

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

CORRESPONDENCIA:  
Juan Bayo Calero  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez  
Ronda Norte, s/n  
21005 Huelva  
e-mail: juanbayo@yahoo.es



## BIBLIOGRAFÍA

1. Clark-Snow R, Affronti ML, Rittenberg CN. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Support Care Cancer* 2018;26(2):557-64.
2. Ferretiz López G, Cuéllar Guzmán LF, Cárdenas Herrera N. Clasificación y tratamiento de náusea y vómito postoperatorio en el paciente oncológico sometido a cirugía. *Revista Chilena de Anestesia* 2020;49(2):223-36.
3. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-94.
4. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(6):757-66.
5. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994;15(4):301-20.
6. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68(2):230-6.
7. Miller AD, Wilson VJ. 'Vomiting center' reanalyzed: an electrical stimulation study. *Brain Res* 1983;270(1):154-8.
8. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs* 1992;43(3):295-315.
9. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ, Jordan CC, Kilpatrick GJ, Twissell DJ, et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology* 1996;53(Suppl 1):102-9.
10. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5(2):193-230.
11. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 1985;7(2):191-211.
12. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(9):613-20.
13. Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions. *Eur J Pharmacol* 1999;375(1-3):51-60.
14. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. *J Clin Oncol* 2020;38(9):905-14.
15. Miao J, Liu X, Wu C, Kong H, Xie W, Liu K. Effects of acupressure on chemotherapy-induced nausea and vomiting - a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud* 2017;70:27-37.
16. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer* 1989;64(5):1117-22.
17. Pater J, Slamet L, Zee B, Osoba D, Warr D, Rusthoven J. Inconsistency of prognostic factors for post-chemotherapy nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 1994;2(3):161-6.
18. Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, Stern RM, Pierce HI, King DB, et al. Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(3 Suppl 4):32-7.
19. Suji D, Suzuki K, Kawasaki Y, Goto K, Matsui R, Seki N. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial. *Support Care Cancer* 2019(3):1139-47.
20. Hayashi T, Shimokawa M, Matsuo K, Miyoshi T, Toriyama Y, Yokota C, et al. Risk factors for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting with low-emetic-risk chemotherapy: a prospective, observational, multicenter study. *Cancer Manag Res* 2018;10:4249-55.
21. Kaiser R, Sezer O, Papies 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.
22. Remblay PB, Kaiser R, Sezer O, Rosler N, Schelenz C, Possinger K, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2147-55.
23. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity - state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S43-7.
24. Oliver IN, Simon RM, Aisner J. Antiemetic studies: a methodological discussion. *Cancer Treat Rep* 1986;70(5):555-63.
25. Jordan NS, Schauer PK, Schauer A, Nightingale C, Golub G, Martin RS, et al. The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1985;3(4):559-61.
26. Vaid AK, Gupta S, Doval DC, Agarwal S, Nag S, Patil P, et al. Expert Consensus on Effective Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: An Indian perspective. *Front Oncol* 2020;10:400. DOI: 10.3389/fonc.2020.00400
27. Viale PH. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: updates and recommendations. *J Adv Pract Oncol* 2018;9(2):150-2.
28. Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2003;37(9):1276-86.
29. Keller GA, Ponte ML, Di Girolamo G. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010;5(1):105-11.
30. Turner S, Mathews L, Pandharipande P, Thompson R. Dolasetron-induced torsades de pointes. *J Clin Anesth* 2007;19(8):622-5.
31. Jordan K, Blättermann L, Hinke A, Müller-Tidow C, Jahn F. Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy? - a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018;26(1):21-32.
32. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4614. Epub 2011 Sep 26. Erratum in: *J Clin Oncol* 2014;32(19):2117.
33. Szmyd B, Rogut M, Biafasiewicz P, Gabryelska A. The impact of glucocorticoids and statins on sleep quality. *Sleep Med Rev* 2021;55:101380.
34. Masiongale AJ, Garvin JT, Murphy MJ, Hooper VD, Odom-Forren J, Masiongale JJ, et al. Reexamining metoclopramide's role in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a secondary analysis. *AANA J* 2018;86(3):213-9.
35. Storz E, Gschwend JE, Retz M. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current recommendations for prophylaxis. *Urologe A* 2018;57(5):532-42.
36. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240.
37. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27:v119-v133.
38. Umar RM. Drug-drug interactions between antiemetics used in cancer patients. *J Oncol Sci* 2018;4(3):142-6.
39. Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1995;18(2):170-5.
40. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1384-90.

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

RAMÓN DE LAS PEÑAS BATALLER, ANA COBO RODRÍGUEZ

*Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital Provincial de Castellón. Castellón de la Plana*

## RESUMEN

Las guías clínicas de profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia han servido para implementar de forma racional, y atendiendo a niveles de evidencia, los tratamientos en los más diversos escenarios. El protocolo de elaboración de estas guías clínicas fue establecido ya en las primeras reuniones de expertos, considerando la emesis inducida por quimioterapia como un evento relevante. Se deben revisar de forma exhaustiva los estudios que analicen la eficacia de los fármacos antieméticos, los factores pronósticos de emesis -sobre todo el riesgo emético de tratamientos oncológicos-, así como los distintos escenarios clínicos en los que se van a hacer recomendaciones. Tras aplicar los niveles de evidencia, finalmente se elaboran las recomendaciones. A pesar de estas recomendaciones claras y consistentes, múltiples estudios han sugerido que el cumplimiento de estas guías es subóptimo y que la adherencia tiene un impacto relevante en la eficacia de la terapia antiemética.

**PALABRAS CLAVE:** Emesis inducida por quimioterapia. Profilaxis. Antieméticos. Quimioterapia. Guías clínicas.

## INTRODUCCIÓN

Globalmente, la quimioterapia antineoplásica origina náuseas y/o vómitos en más del 40 % de los pacientes. Esta emesis inducida por quimioterapia, dada su alta prevalencia, es responsable de un severo impacto en la calidad de vida de los pacientes, influyendo también en el cumplimiento de los tratamientos y en la eficacia de los mismos cuando es responsable de reducciones en las dosis o de cambios en la periodicidad de las admi-

## ABSTRACT

The clinical guidelines for the prophylaxis of chemotherapy-induced emesis have served to rationally implement treatments in the most diverse scenarios, based on levels of evidence. The protocol for preparing these clinical guidelines was already established in the first expert meetings, considering emesis induced by chemotherapy as a relevant event. The studies that analyze the efficacy of antiemetic drugs, the prognostic factors of emesis -especially the emetic risk of oncological treatments- as well as the different clinical scenarios in which recommendations are going to be made, should be reviewed exhaustively. After applying the levels of evidence, the recommendations are finally drawn up. Despite these clear and consistent recommendations, multiple studies have suggested that compliance with these guidelines is suboptimal and that adherence has a significant impact on the efficacy of antiemetic therapy.

**KEYWORDS:** *Chemotherapy-induced emesis. Prophylaxis. Antiemetic drugs. Chemotherapy. Guidelines.*

nistraciones de los fármacos (1). Debido a todo ello, durante los últimos 30–40 años, la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia ha sido uno de los pilares más importantes de la investigación clínica en el área del tratamiento de soporte oncológico. Del éxito de esta investigación y de la implantación de nuevos fármacos y combinaciones se ha llegado al momento actual, en el que la prevalencia de la emesis inducida por quimioterapia es inferior al 10 % (2).



Uno de los principales aspectos de la terapia preventiva de la emesis inducida por quimioterapia ha sido el desarrollo de las guías clínicas, que han servido para implementar de forma racional, y atendiendo a niveles de evidencia, los tratamientos en los más diversos escenarios.

Con la introducción en la clínica de los primeros antieméticos de la familia de los antagonistas de los receptores de la serotonina –anti-HT3– se planteó la necesidad de establecer una serie de criterios de uso de los mismos en diversos escenarios –emesis aguda y retardada, principalmente–, dado que en muchas ocasiones el tratamiento antiemético podía superar en costes al propio tratamiento de quimioterapia. Por otro lado, se apreciaron diferencias importantes en el uso de dichos fármacos por parte de los especialistas, no estando definidas ni las dosis, las combinaciones con otros fármacos, ni las pautas de administración.

Las primeras guías clínicas nacieron en forma de Comités de Expertos en determinados centros hospitalarios (3). Estos Comités estaban formados por los médicos especialistas interesados, enfermeras y personal del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Tras una exhaustiva revisión de la literatura existente en ese momento, se establecían criterios de uso de los tratamientos antieméticos en los distintos protocolos terapéuticos del centro, en función de su potencial emetógeno que ya había sido previamente descrito (4).

En los mismos años se formó el embrión de MASCC –Multinational Association of Supportive Care at Cancer– a raíz del 2<sup>nd</sup> International Symposium on Supportive Cancer que se desarrolló en St. Gallen en 1990. Uno de los grupos de trabajo que se formaron en sus inicios fue el de la prevención de la emesis inducida por quimioterapia.

En 2004, se actualizaron los criterios en la reunión de Consenso de Perugia (5,6), con una metodología en forma de comités de expertos que analizaban se forma individual distintas recomendaciones y establecían consensos para los que debía haber acuerdo en al menos un 75 % de los expertos presentes. Las recomendaciones establecidas en cuanto al potencial emetógeno de los fármacos antineoplásicos siguen siendo vigentes, aunque de forma periódica se han ido revisando conforme se han añadido nuevos tratamientos al arsenal terapéutico (7).

El consenso de Perugia divide los agentes antineoplásicos en 4 categorías según el potencial emetógeno en ausencia de tratamiento profiláctico:

- Potencial emetógeno alto: > 90 % de frecuencia de emesis (nivel 4).
- Potencial emetógeno moderado: 30-90 % de frecuencia de emesis (nivel 3).
- Potencial emetógeno bajo: 10-30 % de frecuencia de emesis (nivel 2).
- Potencial emetógeno mínimo: < 10 % de frecuencia de emesis (nivel 1).

Se estableció también un algoritmo para el uso de combinaciones de fármacos, hecho muy frecuente en la clínica oncológica:

1. Identificar el fármaco de mayor potencial emetógeno.
2. Calcular el potencial de la combinación aplicando unas normas:
  - La combinación de fármacos de nivel 3 aumenta el potencial emetógeno a nivel 4.
  - La adición de uno o más fármacos del nivel 2 aumenta el riesgo un grado con respecto al agente más emetógeno.
  - Los fármacos de nivel 1 no aumentan el potencial emetógeno de la combinación.

#### PAUTAS DE ELABORACIÓN DE UNA GUÍA CLÍNICA DE PROFILAXIS DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

En la actualidad, las guías clínicas de profilaxis de emesis inducida por quimioterapia se elaboran siguiendo unas pautas que, en su mayor parte, fueron las establecidas por los primeros consensos de expertos, pero basados fundamentalmente en la revisión de los datos publicados en los años que preceden a la elaboración de la guía:

1. Identificación del impacto de la emesis en el manejo del cáncer con los tratamientos que se aplican en el momento de la elaboración de la guía clínica: así, en el momento actual se considera que la emesis puede ser relevante en un 40 % de los pacientes y hay datos publicados que muestran su impacto negativo sobre la calidad de vida, la adherencia a los tratamientos –con la consiguiente pérdida de eficacia de los mismos y el impacto en la supervivencia–, y en algunos estudios, la importancia que puede tener en el riesgo de hospitalización y muerte por toxicidad.
2. Actualización de los principios generales en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia (8):
  - El objetivo primordial de la terapia antiemética es la profilaxis.
  - Todo paciente con riesgo de emesis superior a un 10 % debe recibir profilaxis antiemética adecuada.
  - La profilaxis antiemética debe cubrir todo el tiempo de riesgo de emesis, en función de cada tratamiento oncológico.
  - La selección de la profilaxis antiemética debe hacerse en función de la emetogenicidad de los tratamientos y de los factores relacionados con el paciente.
3. Identificación de los factores pronósticos de riesgo de emesis:

- *En relación con el paciente*, se han identificado varios factores que pueden predecir el riesgo de emesis inducida por quimioterapia: sexo, *performance status*, edad, antecedentes de emesis gravídica o de cinetosis, ingesta de alcohol, emesis en quimioterapia previa y algunas condiciones clínicas como la ansiedad, deshidratación, trastornos electrolíticos –hipocalcemia, hiponatremia, hiperpotasemia–, insuficiencia renal, ascitis, obstrucción intestinal, así como la toma simultánea de determinados fármacos que pueden ser responsables de vómitos como los analgésicos opioides y determinados antibióticos (9). Existe un consenso generalizado en que con la incorporación a la clínica diaria de los nuevos tipos de tratamientos antieméticos muchos de esos factores pronósticos han ido perdiendo importancia, aunque algunos de ellos –emesis en ciclos previos, ingesta de alcohol, *status performance*– se deban seguir teniendo en consideración a la hora de considerar el riesgo de emesis. En cuanto a los factores genéticos –polimorfismos de determinados genes relacionados con el metabolismo y de los receptores de antieméticos– se deben continuar realizando estudios para confirmar su importancia real en la valoración del riesgo de emesis inducida por quimioterapia (10).
  - *En relación con el tratamiento* existe consenso en que es el principal factor predictivo de riesgo de emesis. La clasificación de Perugia en los cuatro grupos de riesgo sigue vigente, aunque en las guías clínicas se han ido cambiando los listados de fármacos, incorporando progresivamente las nuevas terapias a los grupos de riesgo (7). También siguen vigentes las recomendaciones establecidas para las combinaciones de fármacos.
4. Sistematización de los diferentes escenarios clínicos para los que se elabora la guía clínica, tras la revisión exhaustiva de la importancia de los factores pronósticos de emesis, dado que dichos factores deben figurar en los algoritmos terapéuticos recomendados en todos ellos:
- *Emesis aguda*: ocurre en las primeras 24 horas tras la administración de la quimioterapia y depende fundamentalmente de la activación de los receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>).
  - *Emesis retardada*: ocurre tras las primeras 24 horas posteriores a la administración de la quimioterapia y persiste hasta 120 horas. Es característica de la quimioterapia altamente emetógena –particularmente del cisplatino– y depende fundamentalmente de la liberación de sustancia P tras la activación de los receptores NK1.
  - *Emesis anticipatoria*: ocurre antes de recibir la quimioterapia y se atribuye a un reflejo condicionado siempre que en ciclos previos se haya experimentado una experiencia emética adversa. A diferencia de la emesis aguda y retardada no existe un factor humoral ni un receptor identificados, por lo que el manejo terapéutico es difícil.
  - *Emesis irruptiva*: ocurre en el periodo de las 120 horas posteriores a la quimioterapia alta o moderadamente emetógena a pesar de un adecuado protocolo de profilaxis. Se considera como un indicativo de que se debe potenciar aún más la profilaxis en ciclos posteriores y se debe tratar con adecuados esquemas de rescate.
  - *Emesis refractaria*: ocurre en ciclos subsiguientes a pesar de adecuados protocolos y terapias de rescate en episodios irruptivos. Se considera una población de alto riesgo y de interés para estudio de variables genéticas de resistencia.
  - *Otros escenarios* (algunos de ellos se contemplan ya en las últimas guías clínicas publicadas):
    - Emesis en quimioterapia oral.
    - Emesis en quimioterapia de varios días.
    - Emesis en radioterapia y en quimiorradioterapia concurrente.
    - Emesis en terapias dirigidas e inmunoterapia.
- Los expertos que elaboran las guías clínicas deben revisar otras guías y las publicaciones de ensayos clínicos más relevantes y recientes. Se deben aplicar los niveles de evidencia basados en unos criterios previamente establecidos (11) (Tabla I). El resultado de la discusión de los autores se refleja en las recomendaciones finales de la guía.
5. Actualización de los tratamientos disponibles (12):
- Los antagonistas del receptor de la serotonina –anti-HT<sub>3</sub>– incluyen a ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron y palonosetrón. Constituyen la base de la profilaxis de la emesis aguda, en combinación con los esteroides. Actualmente el palonosetrón –anti-HT<sub>3</sub> de segunda generación– es preferido por su larga vida media, su facilidad de administración –vía oral– y su alta eficacia en prevención de emesis aguda (13,14).
  - Los antagonistas del receptor de la neurokinina o sustancia P –anti-NK1– incluyen a aprepitant, fosaprepitant y netupitant. Su eficacia en la profilaxis de la emesis retardada y su efecto sinérgico con los anti-HT<sub>3</sub> y los esteroides justifican que la triple combinación sea actualmente el tratamiento antiemético recomendado para la quimioterapia altamente emetógena (15,16).

TABLA I  
NIVELES DE EVIDENCIA/GRADOS DE RECOMENDACIÓN

<i>Niveles de evidencia</i>	
<i>Nivel I</i>	Evidencia de al menos un estudio randomizado amplio, controlado y de calidad metodológica (bajo sesgo) o un metaanálisis de ensayos bien diseñados y no heterogéneos
<i>Nivel II</i>	Ensayos randomizados de pequeño tamaño o ensayos de tamaño adecuado pero con sospecha de sesgo (baja calidad metodológica) o metaanálisis de tales ensayos o de ensayos heterogéneos
<i>Nivel III</i>	Estudios prospectivos de cohortes
<i>Nivel IV</i>	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos-control
<i>Nivel V</i>	Estudios sin grupos control, casos aislados u opiniones de expertos
<i>Grados de recomendación</i>	
<i>A</i>	Fuerte evidencia de eficacia con substancial beneficio clínico; fuertemente recomendado
<i>B</i>	Fuerte o moderada evidencia de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado; generalmente recomendado
<i>C</i>	Insuficiente evidencia de eficacia o con beneficio que no supera el riesgo de desventajas; opcional
<i>D</i>	Moderada evidencia de eficacia frente a efectos adversos; generalmente no recomendado
<i>E</i>	Fuerte evidencia contra su eficacia o a favor de los efectos adversos; nunca recomendado

- Los antagonistas de los receptores de la dopamina –anti-D2– fueron los primeros utilizados eficazmente en la quimioterapia altamente emetógena, pero actualmente quedan relegados al tratamiento de rescate y en emesis refractaria, así como en pacientes que no pueden recibir anti-HT3 o anti-NK1. Incluyen a fenotiazinas –proclorpromacina–, butirofenonas –haloperidol– y benzamidas –metoclopramida y domperidona–.
- Los esteroides son fármacos de elección en combinación o en monoterapia en función del tipo de escenario clínico. Incluyen la metilprednisolona y, sobre todo, la dexametasona.
- La olanzapina es un antipsicótico con acción dual: inhibidor de D2 y de HT3. Se ha incorporado recientemente a los esquemas de profilaxis antiemética (17,18), aunque en nuestro medio tiene el hándicap de no ser un fármaco aprobado para dicho uso clínico.
- Otros fármacos utilizados como las benzodiazepinas y los derivados del cannabinoide tienen una eficacia controvertida y su uso queda relegado a emesis refractaria, en tratamientos de rescate y en emesis anticipatoria.

6. Desarrollo de los algoritmos terapéuticos y recomendaciones actualizadas: teniendo en cuenta los factores pronósticos analizados, los grupos de riesgo de emesis en función del tratamiento y la eficacia de los fármacos disponibles –solos o en combinación– se elaboran las recomendaciones de las guías para los distintos escenarios clínicos (19):
  - *Recomendaciones en quimioterapia altamente emetógena (nivel 4)*: se recomienda una combinación de tres fármacos: anti-HT3, anti-NK1 y esteroides. La olanzapina puede añadirse si las náuseas son predominantes.
  - *Recomendaciones en quimioterapia moderadamente emetógena (nivel 3)*: la opción recomendada es la asociación de anti-HT3 y esteroides, salvo en determinados casos –quimioterapia con carboplatino– en los que se recomienda la triple asociación: anti-HT3, anti-NK1 y esteroides. La olanzapina puede añadirse si las náuseas son predominantes. No se recomienda profilaxis para la emesis retardada, salvo que de forma particular exista dicha emesis.
  - *Recomendaciones en quimioterapia poco y mínimamente emetógena (nivel 2 y nivel 1)*: suficiente una monoterapia con un anti-HT3,

- dexametasona o un anti-D2 para profilaxis antiemética en quimioterapia con baja emetogenicidad. No es preciso en ningún caso pautar tratamiento profiláctico para la emesis retardada. En quimioterapia mínimamente emetógena no está indicado tratamiento antiemético.
- *Recomendaciones en emesis irruptiva y refractaria (20)*: se recomienda ajuste de terapia antiemética a esquema de riesgo superior si existe refractariedad en un tratamiento moderadamente emetógeno. En caso de que el tratamiento de quimioterapia ya sea considerado altamente emetógeno se recomienda hacer una rotación de anti-HT3 (*switch*) o un cambio de vía de administración (de oral a intravenosa), aunque estas estrategias no tienen un nivel de evidencia suficiente. En todo caso se recomienda que la población refractaria sea objeto de investigaciones futuras de farmacogenómica pues ya hay estudios que demuestran que en estos pacientes existen variables genéticas que podrían justificar cierta resistencia a fármacos antieméticos. En cuanto a los tratamientos de rescate en emesis irruptiva se recomienda olanzapina o un fármaco con distinto mecanismo de acción a los utilizados en el protocolo estándar –anti-D2, benzodiazepinas–.
  - *Recomendaciones para emesis anticipatoria (21)*: al tratarse de un reflejo condicionado, la mejor recomendación es evitar que en el primer ciclo de quimioterapia haya una toxicidad elevada, por lo que la adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas es fundamental desde el inicio del tratamiento. Una vez se comprueba la existencia de emesis anticipatoria pueden ser de utilidad las benzodiazepinas, aunque no existe un nivel de evidencia suficiente.
  - *Recomendaciones para quimioterapia en múltiples días*: se recomienda adoptar el tratamiento antiemético con doble terapia –anti-HT3 y dexametasona– en quimioterapia alta o moderadamente emetógena administrada en varios días, aunque si el riesgo de emesis retardada es elevado podría aplicarse igualmente la triple combinación –anti-HT3, anti-NK1 y dexametasona–.
  - *Recomendaciones para quimioterapia oral*: en pacientes que reciben quimioterapia alta o moderadamente emetógena (nivel 4 y nivel 3) se recomienda tratamiento con anti-HT3; en los que reciban quimioterapia poco emetógena (nivel 2) se recomienda tratamiento con anti-D2; en los que reciban quimioterapia mínimamente emetógena (nivel 1) no se recomienda profilaxis antiemética.
  - *Recomendaciones en emesis inducida por radioterapia*: si el tratamiento es considerado de alto riesgo emético se recomienda la doble terapia –anti-HT3 y dexametasona– en toma diaria mientras dure el tratamiento. En tratamientos considerados de moderado riesgo emético se recomienda un tratamiento con la misma doble terapia, pero con la dexametasona en pauta corta, manteniendo diario el tratamiento con 5-HT3. En pacientes que reciban tratamiento considerado de bajo o mínimo riesgo emético solo se recomienda tratamiento de rescate si hay vómitos con una monoterapia: anti-D2, anti-HT3 o dexametasona.
  - *Recomendaciones en emesis inducida por quimiorradioterapia*: la pauta antiemética viene orientada en función del potencial emetógeno de la quimioterapia, salvo que el potencial emetógeno de la radioterapia sea superior.
  - *Recomendaciones en emesis inducida por terapias dirigidas o inmunoterapia*: no existen recomendaciones establecidas de forma genérica en las guías actuales, aunque se señale que deberán figurar en las próximas publicaciones, dado que son tratamientos muy utilizados y no exentos de toxicidad digestiva –emesis–, aunque su mecanismo fisiopatológico sea distinto al de la quimioterapia.

ALGORITMOS EN LAS PRINCIPALES GUÍAS CLÍNICAS  
(7,21-25) (TABLAS II-V)

En los últimos años se han ido actualizando numerosas guías clínicas en profilaxis de emesis inducida por quimioterapia. Existe una coincidencia global en considerar los escenarios más relevantes –emesis aguda, retardada– y, en todas ellas, se orientan los algoritmos y recomendaciones en función de la emetogenicidad del tratamiento. La adherencia a las guías clínicas, sin embargo, sigue siendo baja –en un estudio multicéntrico reciente en torno al 23 %–, a pesar de que se ha demostrado como un factor esencial en el control de la emesis (26). De forma similar a otros estudios publicados, la tasa de respuesta antiemética completa en los pacientes en los que se sigue las recomendaciones de las guías clínicas fue claramente superior (62,2 %) que en los que no siguen dichas recomendaciones (52,6 %), sobre todo en los escenarios más problemáticos como la quimioterapia alta y moderadamente emetógena. La adherencia subóptima a las recomendaciones de las guías clínicas en profilaxis de emesis inducida por quimioterapia tiene causas diversas, y son necesarias nuevas estrategias para revertirla, dado el impacto de dicha adherencia en la eficacia de los tratamientos oncológicos y en la calidad de vida de los pacientes.

TABLA II  
PROFILAXIS EN ALTO POTENCIAL EMETÓGENO

	ASCO	Opción A (preferible)	NCCN	MASCC/ESMO	SEOM		
<i>Agudo Día 1 (inicio antes de tratamiento oncológico)</i>	Única dosis de NK1-RA (a elegir uno): Aprepitant 125 mg VO o 130 mg IV Fosaprepitant 150 mg IV Netupitant- Palonosetrón 300 mg/0,5 mg VO en única cápsula	Olanzapina 5-10 mg VO una vez Única dosis de NK1-RA (a elegir uno): Aprepitant 125 mg VO Fosaprepitant 150 mg IV Netupitant- Palonosetrón 300 mg/0,5 mg VO en única cápsula	Opción B Palonosetrón 0,25 mg IV una vez Dexametasona 12 mg VO/IV Olanzapina 5-10 mg VO una vez	Opción C Única dosis de NK1-RA (a elegir uno): Aprepitant 125 mg VO Fosaprepitant 150 mg IV Netupitant- Palonosetrón 300 mg/0,5 mg VO en única cápsula	Opción A 5-HT3-RA (**) Dexametasona 12 mg VO/IV Aprepitant o fosaprepitant	Opción B Netupitant- Palonosetrón 300 mg/0,5 mg VO Dexametasona 12 mg VO/IV	Opción C Olanzapina 10 mg VO Palonosetrón 0,25 mg IV Dexametasona 20 mg VO/IV
	Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 2 mg VO o 1 mg IV una vez Ondansetrón 8 mg VO/IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV	Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 2 mg VO o 1 mg IV una vez Ondansetrón 8-16 mg VO o 16-24 mg IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV	Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 2 mg VO o 1 mg IV una vez Ondansetrón 8-16 mg VO o 16-24 mg IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV	Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 2 mg VO o 1 mg IV una vez Ondansetrón 8 mg VO/IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV	Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 2 mg VO o 1 mg IV una vez Ondansetrón 8 mg VO/IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV	Dexametasona 12 mg una vez	

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)  
PROFILAXIS EN ALTO POTENCIAL EMETÓGENO

	ASCO	Opción A (preferible)	NCCN	MASCC/ESMO	Opción A	Opción B	Opción C	SEOM
<i>Agudo</i> <i>Día 1</i> <i>(inicio antes</i> <i>de tratamiento</i> <i>oncológico)</i>	Dexametasona 12 mg VO/IV  Olanzapina 5-10 mg VO	Dexametasona 12 mg VO/IV	<i>Opción B</i>	Olanzapina 5-10 mg VO (si náuseas muy sintomáticas)	<i>Opción A</i>	<i>Opción B</i>	<i>Opción C</i>	<i>Opción B</i>
	ASCO		NCCN	MASCC/ESMO				SEOM
<i>Tardío</i> <i>Días 2-4</i>	Aprepitant 80 mg VO los días 2-3 (si aprepitant VO el día 1)  Dexametasona 8 mg VO/IV una vez al día los días 2-4 (*)	Olanzapina 5-10 mg VO cada día los días 2-4  Aprepitant 80 mg VO cada día los días 2-3 (si aprepitant VO el día 1)	<i>Opción B</i>		<i>Opción A</i>	<i>Opción B</i>	<i>Opción C</i>	<i>Opción B</i>
					Día 2	Día 2	Día 2	Día 2
					Dexametasona 8 mg VO/IV	Dexametasona 8 mg VO/IV	Dexametasona 8 mg VO/IV	Dexametasona 10 mg VO
					Aprepitant	Aprepitant		
					Día 3 Dexametasona 8 mg VO/IV	Día 3 Dexametasona 8 mg VO/IV	Día 3 Dexametasona 10 mg VO	Día 3 Olanzapina 10 mg VO
					Olanzapina 5-10 mg VO (si náuseas muy sintomáticas)	Aprepitant		
					Día 4 Dexametasona 8 mg VO/IV	Día 4 Dexametasona 8 mg VO/IV	Día 4 Dexametasona 10 mg VO	Día 4 Olanzapina 10 mg VO

(\*) No recomendado si antraciclina en combinación con ciclofosfamida. (\*\*\*) Se destaca palonosetrón como superior en el control de los vómitos tardíos.



TABLA III  
PROFILAXIS EN MODERADO POTENCIAL EMETÓGENO

	ASCO	NCCN	MASCC/ESMO	SEOM
<i>Agudo</i>		Tratamiento alternativo		
<i>Día 1</i> <i>(inicio antes</i> <i>de tratamiento</i> <i>oncológico)</i>	Dexametasona 8 mg VO/ IV una vez  Única dosis de 5-HT3- RA (a elegir uno): Ondansetrón 8 mg VO dos veces al día o 8 mg IV cada día Palonosetrón 0,25 mg IV	Dexametasona 12 mg VO/IV una vez  Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 2 mg VO una vez o 1 mg IV Ondansetrón 16-24 mg VO una vez o 8-16 mg IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV una vez (preferible) +/- Única dosis de NK1-RA (a elegir uno): Aprepitant 125 mg VO una vez Fosaprepitant 150 mg IV una vez Netupitant-Palonosetrón 300 mg/0,5 mg VO una vez	Dexametasona 8 mg VO/IV una vez  Única dosis de 5-HT3- RA (a elegir una): Granisetron 2 mg VO una vez o 1 mg IV Ondansetrón 16-24 mg VO una vez o 8-16 mg IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV una vez	5-HT3- RA (**)  Dexametasona 12 mg VO/IV
<i>Tardío</i> <i>Días 2-3</i>	No profilaxis o  Dexametasona 8 mg VO/ IV (***)	Tratamiento alternativo  Olanzapina 5-10 mg VO los días 2-3	No profilaxis o  Dexametasona 8 mg VO/ IV cada día (***)	Día 2 Dexametasona 8 mg VO  Día 3 Dexametasona 8 mg VO
	5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 1-2 mg VO cada día o 1 mg IV cada día Ondansetrón 8 mg VO dos veces al día o 16 mg VO cada día o 8-16 mg IV cada día o  Aprepitant 80 mg VO los días 2-3 (si aprepitant VO el día 1) +/- Dexametasona 8 mg VO/IV cada día los días 2-3			

(\*\*) Se destaca palonosetrón como superior en el control de los vómitos tardíos Si tratamientos que causen náuseas tardías (oxaliplatino, Ciclofosfamida, doxorubicina).  
(\*\*\*) Si tratamientos que causen náuseas tardías (oxaliplatino, ciclofosfamida, doxorubicina).



TABLA IV  
PROFILAXIS EN *BAJO* POTENCIAL EMETÓGENO

	<i>ASCO</i>	<i>NCCN</i>	<i>MASCC/ESMO</i>	<i>SEOM</i>
<i>Agudo</i> <i>Día 1</i> (inicio antes de tratamiento oncológico)	Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 2 mg VO o 1 mg IV una vez Palonosetrón 0,25 mg IV  Dexametasona 8 mg VO/IV	Dexametasona 8-12 mg VO/IV una vez  Metoclopramida 10-20 mg VO/IV una vez  Proclorperazina 10 mg VO/IV una vez  Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Granisetron 1-2 mg VO una vez Ondansetrón 8-16 mg VO una vez	Dexametasona 4-8 mg una vez  Única dosis de 5-HT3-RA (a elegir uno): Ondansetrón 8 mg IV o 8-16 mg VO Granisetron 1 mg IV/VO o 2 mg VO Palonosetrón 0,25 mg IV  Metoclopramida 10-20 mg VO/IV una vez	Dexametasona  Antagonistas de la dopamina (metoclopramida)  5-HT3-RA
<i>Tardía</i>	No profilaxis	No profilaxis	No profilaxis	No profilaxis

TABLA V  
PROFILAXIS EN *MÍNIMO* POTENCIAL EMETÓGENO

	<i>ASCO</i>	<i>NCCN</i>	<i>MASCC/ESMO</i>	<i>SEOM</i>
<i>Agudo</i>	No profilaxis	No profilaxis	No profilaxis	No profilaxis
<i>Tardío</i>	No profilaxis	No profilaxis	No profilaxis	No profilaxis

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

**CORRESPONDENCIA:**

Ramón de las Peñas Bataller  
Servicio de Oncología Médica  
Consortio Hospital Provincial de Castellón  
Av. Del Dr. Clarà, 19  
12002 Castellón de la Plana  
e-mail: ramon.delaspenas1956@gmail.com

**BIBLIOGRAFÍA**

- Kush Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. *Cancer Treat Res Commun* 2021;26:100278.
- Sanger GJ, Andrews P. A History of Drug Discovery for Treatment of Nausea and Vomiting and the Implications for Future Research. *Front Pharmacol* 2018;9:913.
- Loprinzi CL, Alberts SR, Christensen BJ, et al. History of the Development of Antiemetic Guidelines at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc* 2000;75:303-9.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-9.
- Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2006;17(1):20-8.
- Gralla RJ, Roila F, Tonato M. The 2004 Perugia Antiemetic Consensus Guideline process: methods, procedures, and participants. *Support Care Cancer* 2005;13:77-9.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782-97.
- Kris MG, Urba SG, Schwartzberg LS. Clinical roundtable monograph. Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a post-MASCC 2010 discussion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9(1 Suppl):1-15.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-94.

10. Eliasena A, Dalhoffa K, Mathiasen R, et al. Pharmacogenetics of antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;102939.
11. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170(6):348–51.
12. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 2015;26:1081–90.
13. Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. 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.
14. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt 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.
15. 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.
16. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018;29(2):452–8.
17. Navari RM, Loprinzi ChL. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375(14):1396.
18. Chow R, Chiu L, Navari R, et al. Efficacy and safety of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as reported in phase I and II studies: a systematic review. *Support Care Cancer* 2016;24(2):1001–8.
19. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170(6):348–51.
20. Aapro MS, Perugia C. How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis? *Support Care Cancer* 2002;10(2):106–9.
21. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13(2):117–21.
22. De Las Peñas R, Blasco A, de Castro J, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1237–42.
23. Majem M, de las Peñas R, Virizuela JA, et al. SEOM clinical guideline emesis (2021). *Clin Transl Oncol* 2022; 24(4):712–23.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Antiemesis Version 1.2021; 2021*.
25. Davis M, Hui D, Davies A, et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer* 2021;29(12):8097–107.
26. Aapro M, Caprariu Z, Chilingirov P, et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer* 2022;166:126–33.

# Emesis y quimioterapia. Papel de los setrones

JOSE ÁNGEL GARCÍA-CUESTA, PILAR ZAMORA AUÑÓN

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## RESUMEN

La emesis por quimioterapia ha sido considerada clásicamente como un efecto adverso frecuente y con importantes implicaciones en la adherencia a los tratamientos oncológicos y la calidad de vida de los pacientes oncológicos. El desarrollo de fármacos antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> ha supuesto una revolución en el tratamiento de este problema, siendo uno de los principales avances de la oncología moderna, y ha hecho posible que en la actualidad contemos con protocolos bien definidos basados en diferentes formulaciones y vías de administración con objetivo de ofrecer un mejor control sintomático a nuestros pacientes. En este artículo procederemos a hacer una revisión de estos fármacos y su uso en la emesis por quimioterapia.

**PALABRAS CLAVE:** Emesis por quimioterapia. Setrones.

## INTRODUCCIÓN

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

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

## ABSTRACT

*Emesis is a common side effect of chemotherapy with a strong impact in patients' quality of life. 5-HT<sub>3</sub> drugs have been a major breakthrough in this setting. Current protocols, including different drugs and ways of administration, allow good control of emesis. In this article, the development and use of these drugs is reviewed.*

**KEYWORDS:** *Emesis induced by chemotherapy. 5-HT<sub>3</sub> drugs.*

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

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

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

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

En este artículo procederemos a abordar de manera resumida la emesis por quimioterapia y el papel de los inhibidores del receptor de serotonina o setrones (en adelante inhibidores 5-HT<sub>3</sub>) en el manejo de este evento adverso.

#### SEROTONINA Y RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS: REVISIÓN HISTÓRICA

El descubrimiento de la serotonina se remonta al año 1948, momento en el cual fue aislada como neurotransmisor por vez primera. Aproximadamente 10 años después fueron Gaddum y Picarelli quienes identificaron dos receptores para este neurotransmisor, actualmente conocidos como 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Los avances en los últimos años han permitido que en el año 2022 conozcamos siete grupos principales que incluyen diferentes subdivisiones, siendo 5-HT<sub>3A</sub> y 5-HT<sub>3B</sub> los últimos en incorporarse a la lista (6) (Tabla I).

La hipótesis de que los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> podrían ser útiles como antieméticos se sustenta en los resultados de estudios previos que demostraron que la metoclopramida a dosis altas producía una inhibición, aunque débil, de este receptor. En base a esta suposición se desarrolló la hipótesis de que antagoni-

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

Es en el año 1991 cuando el primer antagonista selectivo 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón) es aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia en base a los resultados de los ensayos clínicos de Marty (1990) y De Mulder (1991) (8,9), siendo inmediatamente incorporado a la práctica clínica en combinación con dexametasona en aquellos regímenes de alto riesgo emetógeno; además presentaba un buen perfil de efectos adversos en comparación con las dosis altas de metoclopramida que venían siendo el tratamiento antiemético fundamental hasta esa fecha.

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

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

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

TABLA I.  
HISTORIA DE LA SEROTONINA Y LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

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

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

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

#### RECEPTOR 5-HT<sub>3</sub>: BIOLOGÍA MOLECULAR Y FARMACOLOGÍA

El descubrimiento de los receptores serotoninérgicos en la década de 1950 ha sido el catalizador de una serie de investigaciones centradas en estos receptores y en la farmacología de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>.

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

En general los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> son fármacos que pueden administrarse por vía parenteral y oral, con una buena disponibilidad cuando se emplea la vía oral, con fenómeno de primer paso cuando son administrados por esta vía y un metabolismo fundamentalmente hepático mediante isoformas del CYP450 (15). Granisetrón presenta un metabolismo hepático mediante N-demetilación, oxidación y conjugación mediante isoformas del citocromo p450 (CYP3A y CYP1A), diferenciando significativamente de otros antagonistas. Ondansetrón es metabolizado fundamentalmente por la isoforma CYP3A4 mediante hidroxilación y posterior glucuronización o conjugación con sulfatos, mientras que el metabolismo de tropisetrón está fundamentalmente mediado por la isoforma CYP2D6 a través de la hidroxilación y glucuronización (16). Palonosetrón presenta una unión a proteínas plasmáticas del 62 %, con

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

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

Granisetrón, ondansetrón y palonosetrón presentan diferencias sutiles entre sí, entre las cuales se encuentra una afinidad diferente por los receptores serotoninérgicos: palonosetrón es un antagonista competitivo con gran afinidad y especificidad por el receptor 5-HT<sub>3A</sub>, mientras que granisetrón es altamente específico para todos los subtipos del receptor 5-HT<sub>3</sub>, y ondansetrón también presenta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1</sub>, los receptores alfaadrenérgicos y los receptores opioides cuando se compara con otros antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, si bien no se han encontrado diferencias en eficacia desde el punto de vista clínico cuando se comparan entre sí (15,16).

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

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

TABLA II  
CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT<sub>3</sub> (ADAPTADO DE CITA 17)

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

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

#### PAPEL DE LOS SETRONES: FORMULACIONES CLÁSICAS

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

Los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> han supuesto una revolución en el tratamiento de la emesis por quimioterapia y han sabido renovarse con el paso del tiempo en un camino iniciado por ondansetrón, granisetron y dolasetron (primera generación), continuado posteriormente con la aprobación de palonosetrón (segunda generación). Posteriormente, la introducción de nuevos fármacos, antagonistas NK<sub>1</sub>, en combinación con los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> se han convertido en el nuevo estándar de tratamiento antiemético para los esquemas de alto riesgo emetógeno.

#### FÁRMACOS DE PRIMERA GENERACIÓN: ONDANSETRÓN, GRANISETRÓN Y DOLASETRÓN

A lo largo de los últimos años se han realizado diferentes estudios comparativos entre los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> de primera generación que han demostrado una efectividad similar y un perfil de efectos adversos superponible sin llegar a definir en guías clínicas el uso preferente de uno de ellos sobre otro (21).

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

#### FÁRMACOS DE SEGUNDA GENERACIÓN: PALONOSETRÓN

En el año 2003 la FDA aprobó palonosetrón como fármaco anti 5-HT<sub>3</sub> de segunda generación con una mayor afinidad por los receptores de serotonina y una mayor semivida de eliminación, ofreciendo un perfil farmacocinético interesante especialmente en las náuseas retardadas (> 24-48 h). En este aspecto diferentes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado no inferioridad en el control de la emesis aguda y mejor control de la emesis retardada, especialmente interesante en aquellos esquemas de tratamiento con riesgo emetógeno alto (y más aún en aquellos basados en cisplatino) (23-25).

Se han realizado diferentes metaanálisis (en su mayoría anteriores al año 2015) que ofrecen datos sugestivos de que palonosetrón puede ser superior a otros anti-HT<sub>3</sub> de primera generación en el control de la emesis tanto aguda como retardada, apoyando que palonosetrón sea el fármaco de elección en actualizaciones puntuales de algunas de las guías clínicas más importantes en Oncología (p. ej. ASCO 2016) (26). Sin embargo, recientemente se han publicado otros metaanálisis que aportan resultados contradictorios; destacan la publicación en 2018 por parte de Chow y cols. en *Supportive Care in Cancer* y la revisión publicada por Hsu y cols. en 2021 en la revista *European Journal of Clinical Pharmacology* (27,28).

En 2018 Chow y cols. publican su metaanálisis incluyendo veinticuatro ensayos clínicos aleatorizados poniendo en duda la superioridad del palonosetrón y concluyen que no existen diferencias respecto al control de las náuseas, la emesis y el uso de medicación de rescate cuando se compara con otros antagonistas (solamente en uno de los 19 parámetros comparados podría existir un beneficio clínico limitado), planteando por tanto que no existe evidencia sólida suficiente para generalizar el uso de este antagonista 5-HT<sub>3</sub> sobre otros. En 2021 son Hsu y cols. quienes realizan una revisión sistemática y publican el citado metaanálisis en *European Journal of Clinical Pharmacology*, que doce ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios retrospectivos, aportando resultados estadísticamente significativos a favor de palonosetrón en cuanto al control de la emesis en fase aguda (OR = 1,28, 95 % [1,06-1,54]), diferida (OR = 1,38, 95 % [1,13-1,69]) y global (OR = 1,37, 95 % [1,17-1,60]), y concluyendo que estos resultados podrían contribuir a una recomendación futura de palonosetrón en esquemas de alto riesgo emetógeno (incluyendo combinaciones con antagonistas del receptor NK<sub>1</sub>).

#### “TERCERA GENERACIÓN”: LA COMBINACIÓN DE PALONOSETRÓN-NETUPITANT

Tras la aprobación por FDA de aprepitant en 2003 y fosaprepitant en 2008 como antagonistas del receptor NK<sub>1</sub>, con un papel interesante en el control de las náuseas



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

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

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

#### EL FUTURO DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT<sub>3</sub>: NUEVAS FORMULACIONES

Desde su desarrollo en la década de 1990 los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> de primera generación (ondansetrón, granisetron) han tenido la semivida de eliminación corta como una de las principales limitaciones en su uso, con una efectividad limitada en el control de la emesis tardía.

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

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

En nuestro medio existe una formulación de granisetron transdérmico en forma de parche transdérmico de 52 cm<sup>2</sup> que contiene 34,3 mg de granisetron y libera 3,1 mg del fármaco cada 24 horas, SANCUSO 3,1 mg/24 h<sup>®</sup>. El fármaco se coloca de 24 a 48 horas antes de la quimioterapia y se debe quitar una vez transcurridas al menos 24 horas tras completar el ciclo, aunque se puede llevar hasta 7 días, dependiendo de la duración del régimen de quimioterapia. Esta formulación transdérmica se posiciona como una alternativa interesante de tratamiento en aquellos pacientes con limitada adherencia terapéutica o mala disponibilidad de la vía oral, si bien precisa ser administrado 24-48 h antes del tratamiento oncoespecífico y esto puede llevar a una sobreexposición al fármaco en el caso de retrasos del tratamiento (34).

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

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

TABLA III  
NUEVAS FORMULACIONES ANTI-5-HT3

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

#### SITUACIÓN ACTUAL: GUÍAS CLÍNICAS DE TRATAMIENTO

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

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

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

##### *Alto riesgo emetógeno:*

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

##### *Moderado riesgo emetógeno:*

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

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

##### *Alto riesgo emetógeno:*

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

##### *Moderado riesgo emetógeno:*

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

#### CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

MARGARITA MAJEM

*Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

## RESUMEN

Los antagonistas del receptor de la NK-1 poseen propiedades antieméticas, antidepressivas y ansiolíticas, y supusieron un punto de inflexión en la prevención de las EIQ. El primer fármaco de esta clase fue aprepitant y representó el avance más significativo en la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia desde los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> a finales de la década de 1990. Posteriormente han aparecido fosaprepitant (formulación IV de aprepitant), rolapitant, netupitant y fosnetupitant (formulación IV de netupitant).

Los antagonistas del receptor de la NK-1 están indicados en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena y moderadamente emetógena en combinación con un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y dexametasona.

**PALABRAS CLAVE:** Emesis inducida por quimioterapia. Quimioterapia altamente emetógena. Quimioterapia moderadamente emetógena.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento antiemético es evitar totalmente la aparición de la emesis inducida por quimioterapia (EIQ) y mantener la calidad de vida del paciente durante el tratamiento. La mejor estrategia es una correcta prevención, que además reduce la morbilidad para el paciente y evita un abandono prematuro del tratamiento de quimioterapia.

Los fármacos antieméticos se clasifican como fármacos con alto índice terapéutico y con bajo índice terapéutico en función de su capacidad antiemética. Dentro del grupo

## ABSTRACT

*NK-1 receptor antagonists have antiemetic, antidepressant, and anxiolytic properties, and represented a turning point in the prevention of chemotherapy-induced emesis. The first drug in this class was aprepitant, that represented the most significant advance in the prophylaxis of chemotherapy-induced emesis since the introduction of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the late 1990s. Subsequently, fosaprepitant (IV formulation of aprepitant), rolapitant, netupitant, and fosnetupitant (netupitant IV formulation) have been introduced.*

*NK-1 receptor antagonists are indicated for the prevention of emesis induced by highly emetogenic and moderately emetogenic chemotherapy in combination with a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist and dexamethasone.*

**KEYWORDS:** *Chemotherapy induced emesis. Highly emetogenic chemotherapy. Moderately emetogenic chemotherapy.*

de fármacos de alto índice terapéutico se encuentran los antagonistas del receptor de la hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>), los antagonistas del receptor del neuropéptido neuroquinina-1 (NK-1), los glucocorticoides y, recientemente, se ha incorporado la olanzapina. Por su parte, los antipaminérgicos, la gabapentina, los antipsicóticos típicos, las benzodiacepinas o los antihistamínicos se encuentran dentro del grupo de bajo índice terapéutico y son frecuentemente utilizados como rescate en el manejo de la EIQ.

En este artículo nos centraremos en el papel de los antagonistas del receptor NK-1, cuya introducción del primer fármaco en 2003, aprepitant, representó el avan-



ce más significativo en la profilaxis antiemética desde los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> a finales de la década de 1990. Los antagonistas del receptor del NK-1 están indicados en la prevención de la EIQ altamente (QAE) y moderadamente emetógena (QME), en combinación con un antagonista del receptor de la 5-HT<sub>3</sub>, dexametasona +/- olanzapina (1).

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Los antagonistas del receptor de la NK-1 poseen propiedades antieméticas, antidepresivas y ansiolíticas, y supusieron un punto de inflexión en la prevención de las EIQ. Los antagonistas del receptor de la NK-1 actúan a nivel del sistema nervioso central, evitando la unión del ligando al receptor de la NK-1, la sustancia P, un neuropéptido común en el sistema nervioso central y periférico. En consecuencia, se produce una inhibición del reflejo emetógeno mediante el bloqueo de la señal aferente al SNC. El efecto antiemético de los antagonistas del receptor de la NK-1 se manifiesta tanto en la fase aguda como sobre la fase tardía de la EIQ.

#### FÁRMACOS DISPONIBLES

Se han desarrollado antagonistas del receptor de la NK-1 tanto de formulación oral como intravenosa:

- Aprepitant (oral) y fosaprepitant (profármaco intravenoso de aprepitant).
- Rolapitant (oral).
- Netupitant (oral) y fosnetupitant (profármaco intravenoso de netupitant), que se combinan en una formulación única con palonosetrón, un antagonista del receptor de la 5-HT<sub>3</sub>.

#### APREPITANT Y FOSAPREPITANT (2,3)

Aprepitant fue el primer antagonista del receptor de la NK-1 disponible. Se administra por vía oral, durante 3 días, como parte de un régimen que incluye dexametasona y un antagonista del receptor de la 5-HT<sub>3</sub> (Tabla I). La dosis recomendada es de 125 mg por vía oral el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 y 3. Se puede tomar con o sin alimentos. La semivida es de aproximadamente 9-13 horas.

TABLA I  
PAUTA ANTIEMÉTICA CON APREPITANT PARA QAE Y QME

<i>Régimen de quimioterapia altamente emetógena</i>				
	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 4</i>
Aprepitant	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	Nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Nada	Nada	Nada

*Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 a 4.*

<i>Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena</i>			
	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>
Aprepitant	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral
Dexametasona	12 mg vía oral	Nada	Nada
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Nada	Nada

*Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1.*



La biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de un 67 % para la cápsula de 80 mg y de 59 % para la cápsula de 125 mg. Se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través de CYP2C19. Los metabolitos se eliminan por vía renal (55 %) y biliar (45 %).

No se precisa ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal ni en los pacientes sometidos a hemodiálisis. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, si bien existen datos limitados en insuficiencia hepática moderada y no existen datos en insuficiencia hepática grave.

Dado que con aprepitant aumenta la concentración de los fármacos metabolizados por CYP3A4 al inhibir su acción, se debe reducir la dosis de los corticoides al 50 % y benzodiacepinas, y también disminuye la concentración de otros fármacos como la warfarina al activar CYP2C9.

La eficacia de aprepitant se evaluó en 2 estudios pivotaes en pacientes que reciben QAE basada en cisplatino, uno realizado en Estados Unidos (Aprepitant Protocol 052 Study Group) (4) y otro en Latinoamérica (Aprepitant Protocol 054) (5). En ambos estudios se comparó el régimen de aprepitant, dexametasona y ondansetrón con el régimen estándar de ondansetrón y dexametasona.

El objetivo principal de valoración en ambos estudios fue la respuesta completa tras el primer ciclo de QT, definida como porcentaje de pacientes que no presentan episodios eméticos y no precisan medicación de rescate antiemética. En ambos ensayos el régimen con aprepitant redujo de forma significativa la proporción de pacientes que presentaron vómitos posquimioterapia, tanto agudos como diferidos (25-120 horas). Se produjo también una reducción del riesgo absoluto de emesis, con una mejoría significativa en las tasas de respuesta completa del 20 % en ambos estudios: 73 % *versus* 52 %,  $p < 0,001$ ; 63 % *versus* 43 %,  $p < 0,001$ ). Un análisis combinado de los pacientes incluidos en ambos protocolos mostró que la ventaja obtenida en eficacia en el régimen con aprepitant se mantuvo a lo largo de varios ciclos de QT (ciclos 1-6) (6).

Aprepitant también se estudió en un ensayo fase 3 en pacientes con cáncer de mama que recibían ciclofosfárida +/- antraciclina. Los pacientes se aleatorizaban a recibir aprepitant con ondansetrón y dexametasona el día 1, o dexametasona el día 1 y ondansetrón los días 1-3. Este estudio demostró una significativa mayor tasa de respuesta completa global en la rama de aprepitant (50,8 % *vs.* 42,5 %;  $p = 0,015$ ), y con un menor impacto en la EIQ en la calidad de vida (63,5 % *vs.* 55,6 %;  $p = 0,019$ ) (7).

Aprepitant también ha sido estudiado en pacientes que recibían QME. Los pacientes se aleatorizaban a recibir aprepitant 3 días con ondansetrón y dexametasona el día 1 o ondansetrón 3 días y dexametasona 1 día. Este estudio demostró un beneficio significativo en respuesta completa

y control de los vómitos a favor de la rama de aprepitant, sin diferencias en la incidencia de eventos adversos (8).

Fosaprepitant es un profármaco de aprepitant que se administra por vía intravenosa y se convierte rápidamente en aprepitant. La dosis recomendada es de 150 mg el día 1 del ciclo y se administra como parte de un régimen que incluye dexametasona y un antagonista del receptor de la 5-HT<sub>3</sub> (Tabla I). Las concentraciones plasmáticas de fosaprepitant están por debajo de los niveles cuantificables a los 30 minutos de completar la perfusión y su vida media es de 11 horas.

La eficacia de fosaprepitant se evaluó en dos estudios. El primer estudio fase 3 de no inferioridad incluyó pacientes tratados con QAE que recibían fosaprepitant o aprepitant con ondansetrón día 1 y dexametasona días 1-4. El estudio concluyó que el efecto antiemético con aprepitant y fosaprepitant era equivalente y ambos regímenes eran bien tolerados, si bien los pacientes tratados con fosaprepitant presentaron un mayor número de eventos relacionados con la infusión (9) (Tabla III).

En el segundo estudio se incluyeron pacientes tratados con QME que recibían fosaprepitant o aprepitant con ondansetrón y dexametasona el día 1. El estudio fue positivo para su objetivo principal, demostrando una mejoría significativa en la respuesta completa diferida y global (10) (Tabla IV).

Un metaanálisis de 17 ensayos clínicos aleatorizados evaluó la adición de aprepitant o fosaprepitant a un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y un glucocorticoide para la prevención de la EIQ en un total de 8740 pacientes que recibían QAE o QME. La adición de aprepitant o fosaprepitant a la terapia antiemética estándar mejoró significativamente la tasa de respuesta completa (ausencia de emesis y sin necesidad de antieméticos de rescate) global (72 % *versus* 54 %, odds ratio [OR]; 0,51, IC 95 % 0,46-0,57), aguda (OR 0,56, IC 95 % 0,48-0,65), y diferida (OR 0,48, IC 95 % 0,42-0,56). Para otros resultados secundarios (tasa de emesis, ausencia de náuseas), la adición de aprepitant o fosaprepitant también fue superior al brazo de control. En los análisis de subgrupos se observó un beneficio tanto para la QAE (respuesta completa 73 % *versus* 54 %, OR 0,46, IC del 95 % 0,40-0,53) como para la QME (respuesta completa 71 % *versus* 54 %, OR 0,59, IC del 95 % 0,61-0,67). No se observaron diferencias en la eficacia del tratamiento con aprepitant o fosaprepitant. El uso de aprepitant o fosaprepitant no aumentó el riesgo de diarrea, si bien las tasas de hipo y astenia fueron significativamente superiores (11).

#### EFFECTOS SECUNDARIOS DE APREPITANT Y FOSAPREPITANT (2,3)

Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que con fosaprepitant se produzcan las mismas reacciones adversas asociadas a aprepitant.

TABLA II  
PAUTA ANTIEMÉTICA CON FOSAPREPITANT PARA QAE Y QM

<i>Quimioterapia altamente emetógena</i>				
	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Día 3</i>	<i>Día 4</i>
Fosaprepitant	150 mg vía intravenosa	Nada	Nada	Nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral 2 veces al día	8 mg vía oral 2 veces al día
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Nada	Nada	Nada
<i>Quimioterapia moderadamente emetógena</i>				
<i>Día 1</i>				
Fosaprepitant	150 mg vía intravenosa			
Dexametasona	12 mg vía oral			
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub>			

TABLA III  
COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA PAUTA CON APREPITANT Y FOSAPREPITANT EN QAE (9)

<i>Variables*</i>	<i>Pauta posológica con fosaprepitant (n = 1.106)**</i> %	<i>Pauta posológica con aprepitant (n = 1.134)**</i> %	<i>Diferencias†</i> % (IC del 95 %)
<i>Respuesta completa‡</i>			
Global§	71,9	72,3	-0,4 (-0,4, 3,3)
Fase retardada§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5, 3,7)
Ausencia de vómitos			
Global§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3, 2,0)

\*La variable primaria está en cursiva. \*\*n: nmero de pacientes adultos incluidos en la población por intención de tratar.

†Respuesta completa = ausencia de vómitos y no uso de terapia de rescate. ‡Fase retardada = 25 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §Global = 0 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §§Aguda = 0 a 24 horas después del inicio de la quimioterapia.

TABLA IV  
COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA PAUTA CON APREPITANT Y FOSAPREPITANT EN QME (10)

<i>Variables*</i>	<i>Pauta posológica con fosaprepitant (n = 502)**</i> %	<i>Grupo control (n = 498)**</i> %	<i>Valor de p</i>
<i>Respuesta completa†</i>			
Fase retardada‡	78,9	68,5	< 0,001
<i>Respuesta completa†</i>			
Global§	77,1	66,9	< 0,001
Fase aguda§§	93,2	91	0,184

\*La variable primaria está en cursiva. \*\*n: nmero de pacientes adultos incluidos en la población por intención de tratar. †Respuesta completa = ausencia de vómitos y no uso de terapia de rescate. ‡Fase retardada = 25 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §Global = 0 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia. §§Aguda = 0 a 24 horas después del inicio de la quimioterapia.

En adultos que estaban recibiendo QAE las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron con aprepitant con una mayor incidencia que con el tratamiento estándar fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), aumento de alanina aminotransferasa (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefaleas (2,0 % versus 1,8 %) y disminución del apetito (2,0 % versus 0,5 %).

La reacción adversa más frecuente notificada con una mayor incidencia en pacientes tratados con la pauta posológica de aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo MEC fue fatiga (1,4 % versus 0,9 %).

#### ROLAPITANT (12)

Rolapitant es un antagonista selectivo de los receptores NK-1 que se administra por vía oral. La dosis recomendada es de 180 mg el día 1 del tratamiento y se administra como parte de una pauta que incluye dexametasona y un antagonista de los receptores de la 5-HT<sub>3</sub>. La biodisponibilidad de rolapitant es prácticamente del 100 % y, por lo tanto, posee un efecto de primer paso escaso. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 4h, con una unión a proteínas de más de 99 %.

Rolapitant se metaboliza por el CYP3A4 para formar un metabolito activo importante, el M19. No se espera que rolapitant presente algún efecto inhibitorio o inductor sobre el CYP3A4, por lo que no es preciso ajustar la dosis de dexametasona. Rolapitant inhibe la enzima CYP2D6, que es responsable de metabolizar ciertos fármacos como la tioridazina; no se recomienda el uso de ambos fármacos juntos. Rolapitant tiene una eliminación lenta, con una semivida media de aproximadamente 180 h y se elimina principalmente por la vía hepatobiliar, y en menor grado, por la vía renal.

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal o hepática severa no hay información por lo que se debe utilizar con precaución.

La seguridad y eficacia de rolapitant se estableció en base a en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego controlada con placebo en los que rolapitant en combinación con granisetron y dexametasona se comparó con una terapia de control en pacientes que recibieron QAE o QME.

En QAE se realizaron los estudios P04832 y P04833, que presentaban un diseño similar (13). La combinación de rolapitant en combinación con granisetron el día 1 y dexametasona días 1-4 se comparó con una terapia de control (placebo con las mismas dosis de granisetron y dexametasona). La variable principal de ambos estudios fue la tasa de respuesta completa (definida como ausencia de emesis o medicación de rescate) durante la fase tardía (24-120 h) del primer ciclo de QT. La tabla V

muestra los resultados de eficacia. En la fase tardía la tasa de respuesta completa fue significativamente superior en el grupo de rolapitant, tanto en el estudio P04832 (72,7 % vs. 58,4 %;  $p < 0,001$ ) como en el estudio P04833 (70,1 % vs. 61,9 %;  $p = 0,043$ ). Los resultados del análisis conjunto de ambos estudios también resultaron estadísticamente significativos (71,4 % vs. 60,2 %;  $p < 0,001$ ). En la fase aguda y fase global únicamente el estudio P04832 mostró un beneficio significativo a favor de rolapitant.

En QME se realizó el estudio P04834, en el que los pacientes se aleatorizaban a recibir rolapitant en combinación con granisetron el día 1-3 y dexametasona día 1 o una terapia de control (placebo con las mismas dosis de granisetron y dexametasona) (14). La variable principal de ambos estudios fue la tasa de respuesta completa (definida como ausencia de emesis o medicación de rescate) durante la fase tardía (24-120 h) del primer ciclo de QT. En este estudio el 50 % de los pacientes recibió un esquema de antraciclinas y ciclofosfamida, que actualmente se considera QAE. La tabla VI muestra los resultados de eficacia. La tasa de respuesta completa en la fase tardía fue significativamente superior en el grupo de rolapitant, mientras que no se observaron diferencias significativas ni en la fase aguda ni en la fase global.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS DE ROLAPITANT (14)

Las reacciones adversas más frecuentes fueron la fatiga (1,9 %) y la cefalea (1,5 %). El perfil de seguridad en los estudios con múltiples ciclos de quimioterapia alta o moderadamente emetógena (hasta 6 ciclos) es parecido al perfil observado en el primer ciclo.

Con respeto a los datos de seguridad cabe señalar que en los estudios posautorización de la FDA se identificaron efectos adversos graves (*shock* anafiláctico, anafilaxia), así como otras reacciones de hipersensibilidad con la formulación inyectable de rolapitant no identificados en los ensayos clínicos con la formulación oral. Esto ha llevado a la FDA a emitir una alerta al respecto y a modificar la información de seguridad de rolapitant.

#### NETUPITANT Y FOSNETUPITANT (15)

Netupitant es un antagonista selectivo del receptor de NK-1 de segunda generación, implicado de predominantemente en la emesis tardía. Netupitant se presenta combinado con palonosetrón, un antagonista altamente selectivo del receptor 5-HT<sub>3</sub>, implicado en la fase aguda de la emesis inducida por quimioterapia, con mayor potencia farmacológica y mayor vida media que los otros setrones. La dosis recomendada es de netupitant 300 mg-palonosetrón 0,5 mg administrado por vía oral, administrada 1 hora antes del inicio de cada ciclo de quimioterapia, pudiéndose administrar con o sin alimentos.

TABLA V  
RESULTADOS DE EFICACIA DE LOS ESTUDIOS P04832 Y P04833

	<i>Estudio P04832</i>			<i>Estudio P04833</i>			<i>Análisis conjunto estudios P04832 y P04833</i>		
	<i>R (%)</i>	<i>P (%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>R (%)</i>	<i>P (%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>R (%)</i>	<i>P (%)</i>	<i>p-valor</i>
<i>Respuesta completa</i>									
Fase tardía	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Fase aguda	83,7	73,7	0,005 OR (95% CI) = 1,8 (1,2-2,8)	83,4	79,5	N.S. OR (95% CI) = 1,3 (0,8-2,0)	83,6	76,6	0,004
Global	70,1	56,5	0,001 OR (95% CI) = 1,8 (1,3-2,6)	67,5	60,4	N.S. OR (95% CI) = 1,4 (1,0-1,9)	68,8	58,5	< 0,001
<i>No emesis</i>									
Fase tardía	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Fase aguda	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Global	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
<i>No náuseas significativas</i>									
Fase tardía	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Fase aguda	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Global	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

R: rolaprepitant; P: placebo.

TABLA VI  
RESULTADOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO P04834

	<i>Fase</i>	<i>Rolapitant (n = 666) Proporción (%), IC 95%</i>	<i>Placebo (n = 666) Proporción (%), IC 95%</i>	<i>p-valor (no ajustado)</i>
<i>Variable principal</i>				
Respuesta completa	Fase tardía (> 24 a 120 horas)	475 71,3% (67,7-74,7)	410 61,6% (57,7-65,3)	< 0,001
<i>VARIABLES SECUNDARIAS PRINCIPALES</i>				
Respuesta completa	Fase aguda (0-≤ 24 horas)	556 (83,5) (80,4-86,2)	535 (80,3) (77,1-83,3)	0,143
Respuesta completa	Fase global (0-≤ 120 horas)	457 (68,6) (64,9-72,1)	385 (57,8) (54,0-61,6)	< 0,001

**RESULTADOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO P04834**

<i>Respuesta completa</i>	<i>Rolapitant</i>	<i>Control</i>	<i>p-valor</i>
<i>No AC</i>			
	n = 322	n = 307	
Fase aguda	90,7	84,4	0,016
Fase tardía	76,1	63,8	< 0,001
Global	74,8	61,2	< 0,001
<i>AC</i>			
Fase aguda	76,7	76,9	N.S.
Fase tardía	66,9	59,6	0,047
Global	62,8	54,9	0,033

Netupitant-palonosetrón se administra en dosis fijas en cápsulas duras de gelatina que contienen 300 mg de netupitant e hidrócloro de palonosetrón que equivale a 0,5 mg de palonosetrón.

Dado que netupitant es un inhibidor moderado de CYP3A4, la dosis de dexametasona debe reducirse en un 50 % cuando se prescribe junto con netupitant-palonosetrón. Se calcula que la biodisponibilidad oral de netupitant es superior al 60 %, alcanzando el pico máximo de concentración a las 5 horas. Posee una unión a proteínas plasmáticas elevada superior al 99 %. Netupitant se elimina principalmente mediante metabolismo hepático mediado por CYP3A4 con una eliminación renal mínima y con una semivida de eliminación media de 80-88 horas.

Netupitant no precisa ajuste la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. No se ha estudiado la farmacocinética de palonosetrón o netupitant en sujetos sometidos a hemodiálisis por lo se debe evitar su uso en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, y debe utilizarse con precaución en estos pacientes con insuficiencia hepática grave.

La eficacia de netupitant-palonosetrón fue evaluada en dos ensayos clínicos pivotaes (16,17) y en otro ensayo de múltiples dosis (18). La eficacia en QAE fue evaluada en el estudio NETU-07-07 (16). Se trata de un estudio fase II aleatorizado que comparaba tres dosis de netupitant (100, 200 y 300 mg) combinados con 0,5 mg de palonosetrón frente a 0,5 mg de palonosetrón en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con 694 pacientes en tratamiento con un primer ciclo de quimioterapia basada en cisplatino. Este estudio incluyó además un brazo de tratamiento exploratorio con aprepitant y ondansetrón intravenoso durante 3 días. A todos los pacientes se les administró dexametasona en los días 1-4. El objetivo principal fue la tasa de respuesta completa global (hasta las 120 horas posquimioterapia), definiendo respuesta completa como la ausencia de emesis sin precisar medicación concomitante durante todo el periodo. Entre los objetivos secundarios se incluyeron la tasa respuesta durante la fase aguda (0-24 horas) fase tardía (25-120 horas) y en global (0-120 horas).

Los resultados se muestran en la tabla VII. La combinación netupitant 300 mg y palonosetrón presentó mejores resultados para todas las variables que palonosetrón en monoterapia, mientras que con las dosis de netupitant de 100 y 200 mg, las diferencias fueron significativas únicamente para la emesis diferida. La combinación de ondansetrón y aprepitant mostró diferencias significativas respecto a palonosetrón en monoterapia solo en la fase diferida. Aunque no se realizó una comparación estadística formal entre las combinaciones netupitant-palonosetrón y ondansetrón-aprepitant, los resultados de eficacia fueron muy similares entre ambos tratamientos.

La eficacia antiemética netupitant-palonosetrón en QME fue evaluada en el ensayo clínico NETU-08-18 (17). Se trata de un estudio fase III doble ciego que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis única de netupitant-palonosetrón en comparación con palonosetrón en pacientes que recibían un primer ciclo de QME basada en antraciclinas y ciclofosfamida (AC) para tratamiento de tumores sólidos (en el momento de la realización del estudio se consideraba QME, si bien las nuevas guías la consideran QAE). Todos los pacientes recibían dexametasona oral 1 día. El objetivo principal fue el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta completa en la fase tardía (25-120 horas) en el ciclo 1. Los pacientes que concluyeron el estudio podían continuar en una fase de extensión posterior con múltiples ciclos adicionales de quimioterapia.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla VIII. El estudio demostró que la combinación netupitant-palonosetrón era superior a palonosetrón en monoterapia en el control de la emesis en la fase tardía en el ciclo 1 posadministración de QME.

Los pacientes continuaron en la fase de extensión de múltiples ciclos durante un máximo de 7 ciclos de quimioterapia adicionales. La actividad antiemética de netupitant-palonosetrón se mantuvo durante los ciclos repetidos en los pacientes que continuaron en cada uno de los ciclos múltiples. Se evaluó el impacto de las náuseas y los vómitos en la vida de los pacientes utilizando el *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). La proporción de pacientes sin ningún impacto en la vida del paciente en el resultado global fue un 6,3 % mayor (valor  $p = 0,005$ ) en el grupo de netupitant-palonosetrón (78,5 %) que en el grupo de palonosetrón (72,1 %).

La eficacia antiemética netupitant-palonosetrón en múltiples ciclos de quimioterapia fue evaluada en el ensayo clínico NETU-10-29 (18). Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego que evaluó la seguridad y la eficacia (como objetivo secundario) de una dosis única de netupitant-palonosetrón (300 mg/0,5 mg) y dexametasona en 413 pacientes tratados con múltiples ciclos de QAE y QME. Se excluyeron a los pacientes con cáncer de mama que recibían QME basada en antraciclinas y ciclofosfamida. El brazo control incluyó aprepitant durante 3 días, palonosetrón el día 1 y dexametasona los días 1-4 en los esquemas de QAE mientras que en los esquemas de QME se administró dexametasona el día 1. La variable principal fue la proporción de pacientes con respuesta completa en la fase global (0-120 horas) para cada ciclo. Los resultados mostraron que la combinación netupitant-palonosetrón presentaba un perfil adecuado de seguridad. Sin embargo, en cuanto a la eficacia, netupitant-palonosetrón solo fue ligeramente superior a palonosetrón y aprepitant, con unas diferencias no significativas de 2-7 %. No se observaron diferencias de eficacia entre los diferentes tipos de quimioterapia.



TABLA VII  
RESULTADOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO NETU-07-07

	<i>PALO</i> <i>n = 136</i>	<i>NEPA 100 mg</i> <i>n = 135</i>	<i>NEPA 200 mg</i> <i>n = 137</i>	<i>NEPA 300 mg</i> <i>n = 135</i>	<i>APR + OND</i> <i>n = 134</i>
<i>RC (%)</i>					
FA	89,7	93,3	92,7	98,5 <sup>†</sup>	94,8
FT	80,1	90,4*	91,2 <sup>†</sup>	90,4*	88,8 <sup>±</sup>
FG	76,5	87,4*	87,6*	89,6 <sup>†</sup>	86,6 <sup>±</sup>
<i>Sin emesis (%)</i>					
FA	89,7	93,3	92,7	98,5 <sup>†</sup>	94,8
FT	80,1	90,4*	91,2 <sup>†</sup>	91,9 <sup>†</sup>	89,6 <sup>±</sup>
FG	76,5	87,4*	87,6*	91,1 <sup>†</sup>	87,3 <sup>±</sup>
<i>Sin náuseas (%)</i>					
FA	93,4	94,1	94,2	98,5*	94,0
FT	80,9	81,5	89,8*	90,4 <sup>†</sup>	88,1
FG	79,4	80,0	86,1	89,6*	85,8
<i>Protección completa (%)</i>					
FA	87,5	89,6	88,3	97,0 <sup>†</sup>	89,6
FT	73,5	80,0	87,6 <sup>†</sup>	84,4*	82,1
FG	69,9	76,3	80,3*	83,0 <sup>†</sup>	78,4

\* $p \leq 0,05$  del análisis de regresión logística vs. palonosetrón (no ajustado para comparaciones múltiples, excepto para la variable principal, RC en FG); <sup>†</sup> $p \leq 0,01$  del análisis de regresión logística vs. palonosetrón (no ajustado para comparaciones múltiples, excepto para la variable principal, RC en FG); \*Análisis de regresión logística en comparación con palonosetrón ( $p \leq 0,05$ ). PALO: palonosetrón; NEPA: netupitant-palonosetrón; APR: aprepitant; OND: ondansetrón; RC: respuesta completa FA: fase aguda; FT: fase tardía; FG: fase global.

TABLA VIII  
RESULTADOS DE EFICIENCIA DEL ESTUDIO NETU-08-18

	<i>NEPA</i> <i>n = 724</i> %	<i>PALO</i> <i>n = 725</i> %	<i>Valor p*</i>
<i>Variable principal</i>			
Respuesta completa:			
Fase tardía	76,9*	69,5	0,001
<i>Variables secundarias</i>			
Respuesta completa:			
Fase aguda	88,4 <sup>†</sup>	85,0	0,047
Fase global	74,3 <sup>±</sup>	66,6	0,001

\* $p = 0,001$ ; <sup>†</sup> $p = 0,047$ ; <sup>±</sup> $p = 0,001$ .

Fosnetupitant es un profármaco de netupitant que se administra por vía intravenosa. La dosis administrada de fosnetupitant es de 23 mg junto con palonosetrón 0,25 mg. Tras su administración se convierte rápidamente en netupitant. La vida media de fosnetupitant es de 144 h (19). La eficacia de fosnetupitant-palonosetrón en la prevención de la EIQ se evaluó en 2 ensayos clínicos aleatorizados de diseño similar para evaluar principalmente la seguridad de la formulación intravenosa (20,21). En los dos estudios se comparaba fosnetupitant-palonosetrón con netupitant-palonosetrón oral en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa. Un estudio incluyó pacientes adultos con tumores sólidos

que recibían cualquier QAE excepto antraciclinas y ciclofosfamida (AC) (97 % QT basada en cisplatino) y el otro estudio incluyó mujeres con cáncer de mama que iban a recibir AC (60 % epirubicina-ciclofosfamida y 40 % doxorubicina-ciclofosfamida). Aunque estos estudios no tenían poder estadístico para evaluar y comparar la eficacia entre la formulación oral e intravenosa, los datos sugieren que fosnetupitant es eficaz en la prevención de la EIQ. En el ciclo 1, la tasa de respuesta completa con fosnetupitant-palonosetrón y netupitant-palonosetrón fue de 76,8 % and 84,1 % en el primer estudio y 73,0 % y 77,3 % en el segundo estudio. La eficacia se mantuvo en los ciclos posteriores.



## EFECTOS SECUNDARIOS DE NETUPITANT (15)

La seguridad de netupitant-palonosetrón se evaluó en tres ensayos clínicos controlados frente a tratamientos activos, en un total de 1 538 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: cefalea (3,6 %), estreñimiento (3,0 %) y fatiga (1,2 %). Ninguna de ellas fue grave y su incidencia fue similar en pacientes tratados con palonosetrón en monoterapia. Netupitant-palonosetrón no se asoció a cambios electrocardiográficos significativos y la incidencia de éstos fue similar a la de la asociación aprepitant-ondansetrón. La seguridad y tolerabilidad es similar entre la netupitant y fosnetupitant.

*Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de intereses.*

## CORRESPONDENCIA:

Margarita Majem  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Carrer de Sant Antoni Maria Claret, 167  
08025 Barcelona  
e-mail: MMajem@santpau.cat

## BIBLIOGRAFÍA

- NCCN guidelines Antiemesis version 2. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
- Ficha técnica Emend. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emend-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emend-epar-product-information_es.pdf)
- Ficha técnica Ivemend. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information_es.pdf)
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al.; Aprepitant Protocol 052 Study Group. 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al.; Aprepitant Protocol 054 Study Group. 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. DOI: 10.1002/cncr.11433
- de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, et al. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4105-11. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.128
- 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. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.050
- 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* 2010;18(4):423-31. DOI: 10.1007/s00520-009-0680-9
- Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7859
- Weinstein C, Jordan K, Green SA, Camacho E, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016;27(1):172-8. DOI: 10.1093/annonc/mdv482
- 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. DOI: 10.1093/jnci/djs335
- Ficha técnica Varuby. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/varuby-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/varuby-epar-product-information_es.pdf)
- Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1079-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00035-2
- Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1071-78. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00034-0
- Ficha técnica Akynzeo. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akynzeo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akynzeo-epar-product-information_es.pdf)
- 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
- 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
- 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu096
- US FDA. Akynzeo (fosnetupitant and palonosetron) for injection, for intravenous use: multidiscipline review. 2017. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210493s0001b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210493s0001b1.pdf). Accessed 24 May 2021.
- Schwartzberg L, Roeland E, Andric Z, Kowalski D, Radic J, Voisin D, et al. Phase III safety study of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(7):1535-40. DOI: 10.1093/annonc/mdy169
- Schwartzberg L, Navari R, Clark-Snow R, Arkania E, Radyukova I, Patel K, et al. Phase IIIb Safety and Efficacy of Intravenous NEPA for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients with Breast Cancer Receiving Initial and Repeat Cycles of Anthracycline and Cyclophosphamide (AC) Chemotherapy. *Oncologist* 2020;25(3):e589-e597. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0527

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

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

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

## RESUMEN

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

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

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

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

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

## INTRODUCCIÓN

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

## ABSTRACT

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

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

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

*Benzodiazepines may be useful in controlling anticipatory emesis.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CORTICOIDES

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

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

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

## MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

## EFICACIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EFICACIA EN POBLACIÓN ANCIANA

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



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

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

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

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

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

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

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

#### EFFECTOS ADVERSOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLA I  
DEXAMETASONA EN PROFILAXIS ANTIEMÉTICA. DOSIS RECOMENDADAS

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## OTROS FÁRMACOS

### Benzodiazepinas

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

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

### Cannabinoides

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

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

## CORRESPONDENCIA:

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lyons E, Line C, Lee JJ. Developing drugs for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: draft guidance from FDA. *Clin Cancer Res* 2021;27:6072-4.
2. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28:1260-7.
3. Navari RM, Ruddy KJ, LeBlanc TW, Nipp R, Clark-Snow R, Schwartzberg L, et al. Avoidable Acute Care Use Associated with Nausea and Vomiting Among Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy or Oxaliplatin. *Oncologist* 2021;26:325-31.
4. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356-67.
5. Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer* 2018;26(Suppl1):s5-s9.
6. Herrstedt J. The latest consensus on antiemetics. *Curr Opin Oncol* 2018;30:233-9.
7. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61-98.
8. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
9. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002;10:389-98.
10. Darmani NA, Ray AP. Evidence for a re-evaluation of the neurochemical and anatomical bases of chemotherapy-induced vomiting. *Chem Rev* 2009;109:3158-99.
11. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:2782-97.
12. Antiemesis. Version 1.2022. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Acceso Marzo 2022.
13. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al.; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 5):v119-v133.

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



# Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



## Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados  
a la última normativa  
del Real Decreto  
770/2014*

ARÁN ediciones

Entra en nuestra web:

[formacion.grupoaran.com](http://formacion.grupoaran.com) y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - [fp@aranformacion.es](mailto:fp@aranformacion.es)

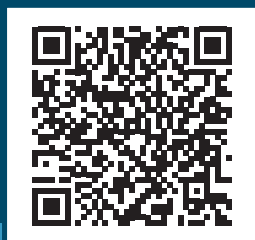
# MÁSTER UNIVERSITARIO EN VACUNAS

Programa de actualización y desarrollo profesional  
en vacunaciones

1.500 HORAS – 60 ECTS

ARÁN formación

Inscripciones:



Acreditado por:



UCAM  
UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE MURCIA