

Evaluación y prevención de la emesis aguda y/o tardía asociada a quimioterapia: no todo es una receta de cocina

Evaluation and prevention of acute and delayed emesis induced by chemotherapy : Not all is a cookery book

Fernando Aldaco Sarvide, Guadalupe Cervantes Sánchez, Laura Torrecillas Torres, Patricia Cortés Esteban y Aura Erazo Valle Solís*

Servicio de oncología médica. División de padecimientos neoplásicos y proliferativos. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

Resumen

La emesis inducida por quimioterapia es uno de los efectos secundarios más molestos. Los médicos sobrestiman la eficacia del tratamiento antiemético en la mayoría de los pacientes. La evidencia sugiere que la náusea y vómito están mediados por neurotransmisores incluidos la serotonina y la sustancia P. El tipo, severidad y tratamiento preventivo de la emesis depende de diversos factores relacionados con el paciente y tipo de quimioterapia. Los agentes efectivos en el manejo del vómito incluyen la dexametasona, antagonistas de los receptores de 5 hidroxitriptamina y aprepitant, pero, en el presente no existe una terapia estándar para prevenir todos los tipos de emesis inducida por quimioterapia.

La estrategia más importante en la emesis inducida por quimioterapia es la profilaxis, no el tratamiento.

Palabras clave: Emesis, quimioterapia, setrones, dexametasona, aprepitant.

Summary

Chemotherapy induced emesis is one of the most distressing side effects. Physicians overestimated the efficacy of antiemetic treatment for the majority of patients. The evidence suggests that nausea and vomiting is mediated by neurotransmitters including serotonin and substance P. The type, severity and prevention treatment of emesis depends on several factors associated with patients and type of chemotherapy. Effective agents in the management of vomiting included dexamethasone, one antagonist of 5-hydroxytryptamine 3 receptors and aprepitant, but, at present there is no standard therapy to prevent all type of chemotherapy induced emesis.

The most important strategy in chemotherapy induced emesis is the prophylaxis not treatment.

Key Words: Emesis, chemotherapy, setrones, dexamethasone, aprepitant.

Intrroducción

La incorporación de nuevos fármacos ha modificado de manera radical la prevención de la náusea y vómito (NyV) inducidos por quimioterapia. Desde el uso de metoclopramida, pasando por los setrones hasta llegar a los antagonistas de los receptores NK1, hoy día los oncólogos disponen de una gran variedad de alternativas efectivas. Sin embargo, pese estos avances, en muchos casos la prevención y control de la emesis pasan desapercibidas o despiertan poco interés entre los especialistas; de hecho, en muchos casos se subestima la frecuencia y efectos relacionados con esta toxicidad. La correcta premedicación contra la NyV de un paciente que será sometido a quimioterapia es de vital importancia. Entre las principales complicaciones de una mala preparación o falla en la premedicación correcta se encuentran: deshidratación, desequilibrio electrolítico, desnutrición y abandono del tratamiento entre otros.¹

Cuando se trata de evaluar y comparar la expectativa de presentar NyV por quimioterapia se ha demostrado que los médicos tienden a menospreciar las posibilidades de que esta toxicidad se presente. Grunberg y colaboradores² estudiaron un grupo de pacientes en tratamiento con quimioterapia, evaluaron la predicción de los profesionales de la salud para la ocurrencia de NyV, asimismo, después del tratamiento se interrogó a los pacientes y encontraron (principalmente en emesis tardía) una discordancia cercana a 50% entre lo esperado por los médicos y/o enfermeras y la toxicidad referida por el paciente. Sun y colaboradores realizaron un estudio en pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia tratando de identificar cuáles son los eventos que de mayor manera impactan o preocupan a las personas en la época donde los setrones ya estaban disponibles; se encontró que la muerte, junto con la NyV son los eventos de mayor preocupación para los pacientes.⁶ Un hecho interesante es que no han existido cambios en la percepción de los pacientes acerca de la NyV por quimioterapia en varias décadas pese a la incorporación de medicamentos altamente efectivos. En diversos estudios

Solicitud de sobretiros: Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Servicio de Oncología Médica, Torre de la Consulta Externa, 1er Piso, Consultorio 103. CMN "20 de Noviembre", Av. Coyocán y Félix Cuevas.
e-mail: aldacosarvidef@yahoo.com.mx

donde se trató de determinar cuáles son los factores o efectos secundarios que más deterioran la calidad de vida de personas en tratamiento con citostáticos se documentó que la NyV ocuparon el primer lugar pese a nuevas formas y medicamentos para prevenirla.^{4,5}

Otro aspecto poco estudiado o tomado en consideración es la cuantificación de los costos que se generan en los diversos sistemas de salud en pacientes con NyV. Grumberg y colaboradores⁶ estudiaron el impacto y costo en 63,761 pacientes hospitalizados con diagnóstico de cáncer, que recibieron tratamiento con quimioterapia. En los resultados se observó que, en aquellos que presentaron NyV se requirió de un número mayor de días de estancia hospitalaria (7 vs. 9, $p < 0.05$) así como de un incremento cercano a 50% en los costos totales por atención ($p < 0.05$).

Los datos anteriores ejemplifican claramente la necesidad de mantenernos actualizados acerca de las diversas y mejores formas de prevenir la NyV relacionados con quimioterapia a fin de no deteriorar la calidad de vida de nuestros pacientes, mantener un apego a los tratamientos y minimizar los costos.

Fisiopatología de la emesis

Desde el punto de vista anatómico, se sabe que el área postrema localizada en el sistema nervioso central es el principal encargado de liberar el reflejo del vómito. Por otro lado, se cree que la quimioterapia, directamente o por vía de mediadores, puede activar el reflejo de la NyV a nivel de corteza cerebral. La hipofaringe o tubo digestivo superior, así como reflejos relacionados con el sabor u olor podrían ser otra forma de activación. Es importante recordar que, desde el punto de vista anatómico y funcional, existe una estrecha relación del sistema sináptico que activa el vómito y los estímulos respiratorios lo que imposibilita un bloqueo total de este sistema.

La principal sustancia relacionada con la emesis por quimioterapia es la serotonina. Las células entero-cromafines del tubo digestivo contienen cerca de 80% de las reservas de serotonina. Cuando se administra una dosis de quimioterapia se afectan las células enterocromafines liberando una gran cantidad de serotonina, lo que estimula los receptores 5HT₃, los cuales por vía vagal (sobre todo) estimulan la emesis. El vómito que se presenta en las primeras 12 a 24 horas después de la quimioterapia está fuertemente relacionado con la activación de receptores 5HT₃; pero, de igual manera, hoy día sabemos que la sustancia p, liberada después de 12 a 24 horas de la aplicación de quimioterapia es la responsable de la llamada emesis tardía, porque estimula los receptores NK1. Otras sustancias involucradas en menor medida incluyen a la dopamina e histamina, entre otros.⁷ Las diversas vías y mecanismos implicados en la estimulación de la NyV hacen imposible su prevención y control mediante un solo medicamento. De hecho,

en la práctica médica, la premedicación en un paciente que recibirá tratamiento con quimioterapia incluirá un grupo de diversos fármacos (esteroides, setrones, etc.) con la finalidad de bloquear los diversos mecanismos (vías) conocidos.

Factores de riesgo

Cuando se planea un tratamiento con quimioterapia y deseamos prevenir la presencia de NyV, es importante detectar los factores de riesgo y protección que serán inherentes al tipo de tratamiento y paciente. Con base en estos datos se deberá indicar el tipo de premedicación contra la emesis. Entre los factores más importantes se encuentra el tipo de fármaco de la quimioterapia a utilizar (por ejemplo, platino semanal vs. platino cada tres semanas vs. otros fármacos como gemcitabina), la dosis planeada (por ejemplo, ciclofosfamida a 2000 mg por m² vs. 500 mg x m²), el número de ciclos programados, número de medicamentos incluidos en el esquema (por ejemplo, 5FU vs. FOLFOX 04) y, finalmente, el uso de tratamientos concomitantes como radioterapia. Entre los factores propios del paciente se ha descubierto que las personas mayores de 50 años de edad, ser mujer y el antecedente de consumo de alcohol pueden proteger contra la emesis; por otro lado, ser hombre, cursar con estados emocionales anormales o el hecho de tener la expectativa de presentar vómito pueden favorecer la presencia de emesis.^{8,9}

Para facilitar la clasificación y manejo (tabla 1) de los diversos tipos de emesis se utilizan los criterios de las guías terapéuticas de MASCC (Multinational Association of Supportive Care).¹⁰

Emesis aguda por quimioterapia altamente emetogénica

Este grupo, considerado el de mayor riesgo y de difícil control, incluye todos aquellos medicamentos que producen vómito en más de 90% de casos (si no se utiliza una correcta premedicación). Los fármacos de este grupo son: cisplatino, ciclofosfamida a dosis 1500 mg x m², mecloretamina, dacarbazina, carmustina y estreptoizotocina.¹¹

Las principales opciones para prevenir la NyV la conforman tres grupos de medicamentos que se utilizan de manera combinada, donde se incluyen los setrones de primera y segunda generación, los esteroides y los antagonistas específicos del receptor NK1 (sustancia p).

Setrones

Los setrones fueron incorporados en la práctica oncológica

Tabla 1. Riesgo de presentar emesis de acuerdo a criterios MASCC

Grupo de riesgo	Riesgo de emesis
Alto	>90%
Moderado	>30% a 90%
Bajo	10% a 30%
Mínimo	<10%

ca de manera habitual en la década de 1990. Su aparición representó un cambio radical en la prevención y manejo de la emesis. En esta categoría existen cuatro fármacos de "primera generación" que son: ondansetrón, granisetron, tropisetron y dolasetron. El palonosetrón se incluye como un setrón de segunda generación.

Las diferencias básicas entre los diversos tipos de setrones están relacionadas más con conceptos de farmacología que de eficacia clínica. Cuando se trata de analizar estas diferencias se observa que el palonosetrón tiene la más alta afinidad por los receptores de 5HT₃ (PKi 10.4), así como la vida media más prolongada (40 horas), seguido del granisetron (PKi 8.9) con una vida media nueve horas.¹² Con respecto a los diferentes sistemas enzimáticos relacionados con el metabolismo de los setrones y las posibles interacciones medicamentosas, se observa que granisetron sólo utiliza una familia de estas enzimas (CPY3A3/4/5) mientras que ondansetrón se metaboliza mediante cuatro familias y palonosetrón, tres familias.^{12,13} La posología es otro aspecto que se debe valorar, palonosetrón, granisetron, dolasetron y tropisetron se administran en dosis únicas. La efectividad, ya sea por vía oral o intravenosa (todos los setrones, excepto palonosetrón, se pueden prescribir por vía oral o intravenosa), es la misma. El consenso MASCC recomienda cualquiera de las dos formas; sin embargo, tomando en consideración la posibilidad de que el paciente presente náusea o vómito relacionados con el tratamiento y la consecuente posibilidad de que no tolere de forma adecuada un fármaco administrado por vía oral, consideramos que en este grupo de pacientes es recomendable su aplicación intravenosa.

Las características farmacológicas de los diversos setrones no se han traducido en diferencias clínicas o de mayor eficacia. Se debe considerar a todos los setrones con la misma eficacia y sólo las diferencias finas en posología o interacciones podrían ser evaluadas en la toma de decisión acerca de cuál utilizar. Un concepto básico a entender es que todos los setrones son altamente eficaces; cuando se utilizan a las dosis terapéuticas recomendadas, debemos tener la seguridad de que los receptores de serotonina serán bloqueados de manera efectiva. Es por esto que, si un paciente presenta vómito pese a una premedicación bien planeada, aumentar la dosis o reducir los tiempos de administración no proporcionarán mayor eficacia debido a que la falla no se debe a que los receptores no estén bloqueados; en realidad, serán otras vías alternas de la emesis, como la sustancia p, la estimulación de la corteza cerebral u otros elementos causantes de que se desencadene el vómito.^{7,10,11}

Esteroides

Los esteroides, en específico la dexametasona, son parte integral de la prevención de la emesis aguda o tardía. Un estudio de Carmichael comparó, en pacientes sometidos a

quimioterapia altamente emetisante, el uso de granisetron en 137 pacientes contra granisetron más dexametasona en 141 pacientes. Cuando se evaluó el porcentaje de control global de emesis (respuesta completa) en las primeras 24 horas, se observó que el control se logró en 76% del grupo de granisetron contra 85% del grupo combinado. Para la emesis tardía, el control fue de 30% contra 43%, en favor del grupo combinado. En todos los casos se demostró que la adición de dexametasona favorece el control del vómito agudo y tardío.¹⁴

Aprepitant

El aprepitant es un antagonista de receptores NK1 (para sustancia p) y el único disponible en México. Es el primer fármaco de una nueva serie de medicamentos que han demostrado una alta eficacia en el control de la emesis. En muchos casos se tiene la idea de que este medicamento está indicado sólo en la prevención del vómito tardío; sin embargo, los estudios han demostrado su utilidad clínica en etapas tempranas. Si bien sabemos que el principal mediador de la emesis aguda es la serotonina, se ha observado que la sustancia p, la principal causante del vómito tardío; se libera a las 12 horas después de la administración de quimioterapia. Hoy sabemos que se presenta un cruce cercano a las 12 horas en donde la serotonina comienza a decrecer mientras que la sustancia p se incrementa.⁷

En el estudio 052 se incluyeron 520 pacientes candidatos a recibir tratamiento con cisplatino a dosis altas (70 mg x m², día 1). Se formaron dos grupos aleatorizados: al primero (260 pacientes) se administró ondansetrón más dexametasona y al segundo (260 pacientes) el mismo esquema más aprepitant. Cuando se evaluó el porcentaje de pacientes con respuesta completa en las primeras 24 horas de tratamiento se observó que 89% de los pacientes del brazo de aprepitant estaban libres de emesis contra 78% del grupo de setrón y dexametasona ($p < 0.05$).¹⁵ En otro estudio, el 054, se corroboró de igual modo un incremento de 68% a 83% ($p < 0.05$) en el control de la emesis aguda al incorporar aprepitant al tratamiento. Debido a que el aprepitant incrementa los niveles de dexametasona, se recomienda reducir la dosis del esteroide en 50% cuando se aplica junto con el antagonista selectivo de receptores NK1.^{10, 11, 15}

Los estudios anteriores confirman que la correcta premedicación (tablas 2 y 3) para prevenir la emesis aguda por quimioterapia altamente emetogénica debe incluir un setrón de primera o segunda generación, dexametasona y aprepitant; es decir, un triplete en todos los casos y no se deberá omitir alguno de los medicamentos.

Emesis tardía por quimioterapia altamente emetogénica

Definida de manera arbitraria como aquella que se presenta en las 24 horas posteriores a la administración de quimioterapia, la emesis tardía ha sido poco estudiada si

Tabla 2. Dosis recomendadas por MASCC

Fármaco	Emesis aguda (día 1)		Emesis tardía (día 2-4/5)	
	Intravenoso	Oral	Intravenoso	Oral
Dolasetrón	100 mg	100 mg	○	100 mg
Granisetrón	1 mg	2 mg	○	2 mg
Ondansetrón	8 mg	16 mg	○	8 mg
Palonosetrón	0.25 mg	NP	⌘	NP
Tropisetrón	5 mg	5 mg	○	5 mg
Dexametasona (Cisplatino)	20 mg	NPD	○	8 mg bid
Dexametasona (No Cisplatino)*	8 mg	NPD	○	8 mg
Aprepitant	NP	125 mg	NP	80 mg

NP=No existe esta presentación, NPD = No existe presentación en dosis recomendadas ⌘=El palonosetrón se aplica como dosis única el día 1 del ciclo. ○=Preferentemente utilizar una vía de administración oral

*Se recomienda una reducción del 50% en la dosis de dexametasona cuando se utiliza de manera conjunta con aprepitant.

se le compara con la aguda. El fármaco prototipo para esta toxicidad es el cisplatino debido a las características propias del medicamento y su vida media. La causa principal de la emesis tardía es la sustancia p, que actúa a nivel de receptores NK1. El factor de riesgo más importante para desarrollar vómito tardío es el mal control de la emesis aguda; de hecho, se espera que el doble de pacientes que presentan vómito agudo presenten vómito tardío, comparado con aquellos que no presentaron emesis en las primeras 24 horas.¹⁶

Esteroides

Por más de una década, los esteroides han sido la terapia estándar e ideal para el control de la emesis tardía. Un estudio en pacientes bajo tratamiento con cisplatino a 120 mg/m² comparó el uso de dexametasona contra placebo. En el grupo de placebo, sólo 11% no presentó emesis tardía, en comparación con 35% (p<0.05) de aquellos que recibieron dexametasona de manera profiláctica.¹⁷ En otro estudio se comparó el uso de precursores de esteroides (ACTH) contra placebo en pacientes que recibieron cisplatino a dosis 60 mg/m²; se informó libre de emesis tardía a 47% del grupo control contra 67% de quienes recibieron precursor.¹⁸

Setrones

Los setrones se consideran los medicamentos más eficaces en el control de la NyV aguda; sin embargo, son poco efectivos en el control de la emesis tardía por quimioterapia altamente emetogénica. Se suelen utilizar en las 24 horas posteriores a la quimioterapia, pero no existe información que justifique su indicación después de este primer día.

Un estudio con 533 pacientes en tratamiento con cisplatino, a dosis 75mg/m² y granisetrón en las primeras 24 horas fueron distribuidos de manera aleatorizada para recibir el mismo setrón a tres dosis diferentes o placebo. Los resultados de la evaluación de la emesis tardía no demostraron un

beneficio claro en la protección entre los dos grupos (setrón vs. placebo). Otra investigación con 50 pacientes en tratamiento con cisplatino evaluó el uso de placebo vs. ondansetrón para control de la emesis tardía; en ésta se informó un control de 33 vs. 40%, respectivamente.¹¹

El consenso de Perugia (MASCC) considera que sólo existen cuatro estudios importantes que valoran el uso de setrones en emesis tardía, en los que, de acuerdo con los resultados, se aprecia una actividad mínima o modesta de los diversos setrones como monoterapia en el control del vómito tardío.^{10, 11}

Aprepitant

El aprepitant es un antagonista específico de los receptores NK1 y, hoy día, la mejor terapia disponible para el control de la emesis tardía, cuando se utiliza en combinación con algún setrón y esteroides. Se sabe que la sustancia p se libera entre las 12 a 24 horas posteriores a la quimioterapia, por lo que es la principal causa de la emesis tardía, debido a lo cual, el uso de aprepitant en pacientes que reciben esquemas con platino forma parte integral de la premedicación.

El estudio 052 evaluó pacientes en tratamiento con cisplatino, aleatorizando a recibir terapia "estándar" con setrón más dexametasona (días 1-5) contra el mismo esquema más aprepitant. Así se obtuvo control de emesis tardía en 75% vs. 56% de los participantes, a favor del grupo de aprepitant. También se observó un retraso significativo en el tiempo de la primera emesis o de la necesidad de terapia de rescate en el grupo de aprepitant.¹⁵ Otro estudio evaluó ondansetrón más dexametasona vs. el mismo esquema con dos dosis diferentes de aprepitant; en todos los casos los resultados fueron superiores con el uso del esquema con tres fármacos, en específico en el brazo de setrón, dexametasona y aprepitant a dosis de 125 mg el día 1 y 80 mg los días 2 y 3. Se observó control de la emesis tardía en 72% vs. 45% de participantes, a favor del antagonista NK1.¹⁹

Tabla 3. Indicaciones (profilaxis) de los diferentes fármacos contra la emesis

Fármaco	Emesis aguda (día 1)			Emesis tardía (día 2-4/5)		
	Setrón	Esteroides	NK1	Setrón	Esteroides	NK1
Cisplatino	√	√	√	X	√	√
Dacarbazina	√	√	√	X	√	√
Ciclofosfamida dosis altas	√	√	√	X / ?	√	?
Antraciclinas	√	√	?	√	√	?
Ciclofosfamida	√	√	?	√	√	?
Carboplatino	√	√	?	√	√	?
Oxaliplatino	√	√	X	√/?	√	X
Irinotecan	√	√	X	√/?	√	X
Ifosfamida	√	√	X	√/?	√	X
Etoposido*	X	?	X	X	?	X
Vinorelbina IV*	X	?	X	X	?	X
Gemcitabina*	X	?	X	X	?	X
Metotrexate*	X	?	X	X	?	X
5 Fluorouracilo*	X	X	X	X	X	X

√=Indicado, X=No indicado, ?= Dudoso/Opcional a criterio médico *Se puede valorar el uso de metoclopramida

De acuerdo con los resultados de los diversos estudios, todo paciente en tratamiento con quimioterapia altamente emetogénica debe recibir una premedicación (tabla 2 y 3) con setrones, dexametasona y aprepitant en el día 1 para obtener el control de la emesis aguda y un esteroide más aprepitant para el control de la emesis tardía. Debido a los costos de los medicamentos y las características propias del país, una alternativa en caso de no poderse costear un antagonista NK1 es el uso de esteroide más metoclopramida. Un estudio en donde se evaluó el uso de dexametasona con y sin metoclopramida para el control de la emesis tardía informó una reducción superior a 50% en el brazo combinado. El uso de metoclopramida no iguala el uso de aprepitant en la reducción de vómito tardío; sin embargo, si demostró ser más efectiva en combinación vs. sólo dexametasona).¹¹

Emesis aguda por quimioterapia moderadamente emetogénica

En este apartado se encuentra la mayor parte de los pacientes que recibirán quimioterapia e incluye aquellos fármacos que producen emesis en menos de 90% de casos. Los medicamentos incluidos, de acuerdo al MASCC, son: antraciclinas, ciclofosfamida a dosis menores de 1500 mg/m², ifosfamida, oxaliplatino, irinotecan y cytarabina a dosis menores de 1 gr/m².

Esteroides

Los esteroides están indicados en la prevención de la emesis aguda. Si se compara el uso de dexametasona vs. setrones se

aprecia que el esteroide es inferior en la fase aguda en lo que se refiere al control del vómito; sin embargo, cuando se adiciona a los setrones, mejora el control de manera importante, motivo por el cual se debe considerar su uso de forma habitual.²⁰

Setrones

Los setrones, junto con dexametasona, forman la terapia estándar en la profilaxis de emesis aguda inducida por quimioterapia moderadamente emetogénica. Se sabe que cualquiera de los setrones disponibles en el mercado son igual de eficaces desde el punto de vista terapéutico.¹¹ Es interesante observar los resultados obtenidos con palonosetrón vs. Ondasetrón. En un estudio con 570 pacientes distribuidos de manera aleatorizada para recibir uno de los dos medicamentos (no se permitió el uso de esteroides) se demostró mejoría de 81% contra 68% en el control de la emesis aguda, a favor de palonosetrón. No está del todo claro cuál sería la razón de esta ganancia debido a que, en términos generales, la capacidad (independientemente de la afinidad que es mayor para el setrón de segunda generación) para bloquear los receptores 5HT₃ se considera excelente en ambos y la falla terapéutica debe hacernos pensar se debe a la participación de otras vías diferentes a la de serotonina, como la causa del vómito.²¹

Aprepitant

Los antagonistas de receptores NK1 como aprepitant tienen una eficacia menos notoria si en estudios que incluyeron cis-

platino; sin embargo, al combinarse con setrones mejoran el control de la emesis aguda. Un estudio publicado en 2005²² incluyó un total de 857 pacientes con cáncer de mama, candidatos a recibir quimioterapia moderadamente emetogénica (ciclofosfamida más antraciclina), quienes fueron distribuidos de manera aleatorizada a dos brazos de tratamiento. El primero, con 428 pacientes, recibió profilaxis con dexametasona y ondansetrón, mientras que al segundo grupo (438 pacientes) se administró el mismo esquema más aprepitant. La evaluación en el control de la emesis aguda fue 69% vs. 76% ($p=0.03$) a favor de aprepitant y el control global fue de 42% contra 51% ($p=0.01$) a favor del triplete. Cuando se realizó el consenso de Perugia/MASCC¹⁰ en 2004 no se incluyó el uso de aprepitant en quimioterapia moderadamente emetogénica debido a la falta de estudios publicados al momento de la reunión. Sin embargo, a principios de 2006, con base en los resultados del estudio previo, la FDA de Estados Unidos dio su aprobación al antagonista específico de receptores NK1 en este grupo de riesgo.

Otros

La metoclopramida se debe reservar sólo para casos de falla o contraindicación para setrones.¹⁰

Las recomendaciones actuales (tablas 2 y 3) en la profilaxis incluyen el uso de esteroides más un setrón en el día 1 del tratamiento, con y sin aprepitant a criterio del médico.

Emesis tardía por quimioterapia moderadamente emetogénica Esteroides

Los esteroides son el fármaco soporte en la profilaxis de la emesis tardía en este grupo de tratamiento. Un estudio italiano incluyó 612 pacientes para que recibieran placebo/setrón vs. dexametasona/setrón. La evaluación de vómito tardío demostró un control de 87% contra 76% ($p=0.02$) a favor del esteroide.²³ Otro estudio (Koo) evaluó el uso de granisetron y dexametasona en el día 1 y, posteriormente, placebo o granisetron de manera aleatorizada. Los resultados demostraron una reducción de 67% a 43% en el porcentaje de pacientes con vómito tardío, a favor del manejo con dexametasona.²⁴

Los estudios demuestran claramente el beneficio de adicionar un esteroide para el control de la emesis tardía.

Setrones

Resulta interesante la valoración del uso de setrones en el control de la emesis tardía por quimioterapia moderadamente emetogénica. La evaluación MASCC¹¹ considera cuatro estudios importantes en donde se aprecia un beneficio pequeño a favor de los setrones pero solamente en uno de éstos se logró significancia estadística. En el estudio de Kaizer y colaboradores ($n=252$) se evaluó el beneficio de ondansetrón por más de un día y se demostró una ganancia

de 17% a favor del setrón vs. placebo ($p=0.012$). Sin embargo, una de las críticas al estudio, se debe a que dentro del grupo basal, el control de la emesis en el día 1 fue mayor para aquellos pacientes que recibieron posteriormente setrones contra el grupo de placebo. En el estudio de Stewart se observó que al prolongar los días de setrón, el grupo que más se beneficia podría ser el de aquellos que presentaron náusea severa en el primer día de tratamiento (beneficio posterior de 33% vs. 25% a favor del setrón, $p=0.009$) y, por otro lado, en aquellos que no lo presentaron al inicio de la terapia, se observó que no existía beneficio entre placebo vs. setrón (54% vs. 58%, $p>0.05$). En contraparte, un estudio italiano con 87 pacientes evaluó el uso de dexametasona y ondansetrón en el día 1 del ciclo y, posteriormente, dexametasona por 4 días o dexametasona más ondansetrón por el mismo periodo, en donde se apreció un discreto beneficio de 91% vs. 87% en la reducción de la emesis tardía con el uso de setrones en el subgrupo de pacientes con respuesta completa en las primeras 24 horas (contrario a los resultados en el estudio de Stewart), aunque sin lograr significancia estadística.²⁵

Palonosetrón tiene características diferentes al del resto de setrones, en especial en cuanto a su vida media prolongada que, además de su alta afinidad por receptores 5HT₃, ha servido para justificar protocolos de investigación en la náusea y vómito tardío. Si bien existe el concepto de que la emesis tardía se debe, en términos generales, a otros mediadores diferentes a la serotonina, no dejan de ser interesantes los resultados obtenidos. En el estudio Palon-99/3 se valoró ondansetrón contra palonosetrón (dosis de 0.25 y 0.75 mg) teniendo como resultados un control completo de 74% vs. 55% en la emesis tardía y, de manera global, de 69% vs. 50% en favor de palonosetrón (dosis de 0.25 mg).²⁶ Una de las limitantes de este estudio fue la restricción en el uso de esteroides que, en su momento, han sido considerados en el tratamiento estándar en emesis tardía. Este resultado no puede asumirse como un hecho aislado, ya que otros estudios con quimioterapia altamente emetogénica han comparado el uso de ondansetrón contra palonosetrón y se ha observado que se agregaba dexametasona (en este estudio el agregar o no dexametasona fue a criterio del investigador y sólo se permitió 20 mg en el día 1) Se obtuvo el control de la emesis tardía en 28% contra 42% a favor del palonosetrón ($p=0.02$).^{27, 28}

En términos generales, se considera que los setrones aportan un beneficio modesto o marginal en el control de la emesis tardía, lo cual podría ser consistente con el hecho de que sólo existe un estudio con significancia estadística en los resultados globales.

Aprepitant

Si bien el uso de aprepitant fue aprobado por la FDA para

este grupo de riesgo desde el año 2006, no está del todo claro. Se ha demostrado que incrementa de 49% a 55% el control de la emesis tardía sin lograr significancia estadística ($p=0.06$), pero, en el control global (emesis aguda y tardía) logra cifras de 42% vs. 51% a favor del aprepitant (combinado con dexametasona y setrón) y con significancia estadística ($p=0.01$).²³ En todo caso, se debe ser cuidadoso en la interpretación de los resultados en espera de mayor información complementaria.

Otros

El uso de metoclopramida se debe restringir, en este grupo, sólo a los casos en donde los setrones y/o esteroides están contraindicados.

Las recomendaciones actuales (tablas 2 y 3) en la profilaxis incluyen el uso de esteroides por tres a cuatro días con y sin setrones, a criterio del médico. En casos específicos se puede valorar el uso de aprepitant (esta evaluación debe ser profiláctica NO terapéutica).

Emesis aguda y tardía por quimioterapia de emetogenicidad baja o mínima

Este grupo está constituido por fármacos tales como el 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina (IV), etoposido, bleomicina, pemetrexed, metotrexate, cetuximab, trastuzumab, rituximab y bevacizumab, entre otros. Para estos medicamentos, debido a su mínima capacidad para producir náusea y/o vómito (en su modalidad de monoterapia), se recomienda no premedicar (tabla 3) a los pacientes (en algunos fármacos se indican esteroides para prevenir reacciones al medicamento), salvo en aquellos casos que presentan náusea y/o vómito posterior a un ciclo de tratamiento; en estos últimos se puede recurrir al uso de esteroides²⁹ o metoclopramida.

Otros tipos de fármacos y/o emesis

Por razones evidentes, en pacientes que están bajo tratamiento con quimioterapia oral moderadamente emetogénica (ciclofosfamida, etoposido, imatinib, temozolamida y vinorelbina), la premedicación, en casos necesarios, debe ser con un setrón por vía oral.

Hoy día, quedan áreas poco estudiadas en la prevención de la emesis en donde la conducta terapéutica no está del todo clara. Si bien ya existen estudios, no contamos en la actualidad con información concluyente acerca de cuáles deben ser las normas a seguir en situaciones como: quimioterapia basada en cisplatino por varios días, como sucede con el esquema BEP, esquemas de quimioterapia y radioterapia concomitante o la sustitución de dexametasona por otro tipo de esteroides. Es necesario desarrollar y promover estudios en aquellos campos poco evaluados, con el fin de obtener información que nos permita normar conductas médicas adecuadas.

Conclusiones

Es importante recordar que los medicamentos empleados contra la náusea y vómito no son inocuos y tienen alto costo. Su utilización repetitiva puede repercutir en el bienestar de los pacientes. La prevención de la emesis relacionada con quimioterapia no es un manual o receta de cocina; existen diversos medicamentos y aprobaciones para cada uno. La terapia debe ser individualizada para ofrecer la mejor opción sin utilizar un esquema subóptimo o, por otro lado, medicar de manera excesiva. En México se estima que sólo un tercio de los pacientes obtienen un control total de la náusea y vómito relacionados con el uso de quimioterapia³⁰. La mejor manera entender y programar un tratamiento es hacer una clasificación por grupos (fármacos de quimioterapia), tipo de emesis y factores de riesgo propios del paciente. En todos los casos las normas, conductas o pensamientos deben estar enfocados en la prevención de la emesis, nunca en la terapia de rescate.

Bibliografía

1. Schnell FM. Chemotherapy induced nausea and vomiting: The importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003;8:187-198.
2. Grunberg SM, Hansen M, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100:2261-2268.
3. Sun C, Bodurak D, Donato M, et al. Nausea and vomiting side-effects of cancer therapies: preferent assessments from patients, health care providers and healthy women. *Support Care Cancer* 2002;10:387. Summary 93.
4. Croates A, Abraham S, Kaye SB, et al. On the receiving end-patients perception of the side effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:203-208.
5. Lindley C. Perception of chemotherapy side effects: cancer and non cancer patients. *Cancer Pract* 1999;7:59-65.
6. Grunberg SM, Zhang M, Zhang Q, et al. Hospital service use associated with chemotherapy-induced emesis and nausea for patients with principal or secondary diagnosis of cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(suppl 3):S28. Abstract 71.
7. De Vita VT, Helleman S, Rosenberg SA. Nausea and vomiting. Cancer, principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 2515-2522.
8. Hesketh PJ. Defending the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevante to clinical practice. *Oncologist* 1999;191-196.
9. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(18):1790-1796.
10. Perugia International Cancer Conference VII (consensus conference on antiemetic therapy). Perugia, Italia, 2004.
11. Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J, et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* (2005);13:85-96.
12. Wong EHF, Clark R, Leung E, et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist at 5-HT3 receptors in Vitro. *Br J Pharmacol* 1995;114:851-859.
13. Janicki PK, et al. Cytochrome P450 2D6 metabolism and 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist for postoperative nausea and vomiting. *Med. Sci. Monit* 2005;11(10):322-8.
14. Carmichael J, Bessel EM, Harris AL, et al. Comparison of granisetron alone and granisetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cytotoxic-induced emesis. *Br J Cancer* 1994; 70(6):1161-1164.
15. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ. 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): 4112-4119.
16. IGAR (1994) Italian Group for Antiemetic Research: Cisplatin-induced delayed emesis: Prognostic factors during three subsequent cycles. *Ann Oncol* 5:585-589.

17. Kris MG, Roila F, de Mulder PHM, Marty M (1998) Delayed emesis following anticancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 6;228-232.
18. Passalacqua R, Cocconi G, Bella M, Monici M (1992) Doublet blind, randomized trial for the control of delayed emesis in patients receiving cisplatin: comparison of placebo vs. Adrenocorticotrophic hormona (ACTH). *Ann Oncol* 3:481-485.
19. Charla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97 (9):2290-2300.
20. Herrsted J, Koller MJ, Roila F, et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* (2005);13:97-103.
21. Gralla R, Lichinister M, Van der Vegt S, et al (2003) Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single dose of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 14:1570-1577.
22. Warr D, Hesketh RJ, Gralla HB, 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;12(23):2822-2830.
23. Roila F, Warr D, Clark-Snow R, Tonato M, et al. Delayed emesis: Moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:104-108.
24. Italian Group For Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000;(319):1544-1559.
25. Koo WH, Ang PT. Role of maintenance oral dexamethasone in prophylaxis of delayed emesis caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 1996;(7):71-74.
26. Italian Group for Antiemetic Research (2000) dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 324:1554-1555.
27. Gralla R, 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 dose of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*. 2003;14:1570-1577.
28. Aapro M et al. Palonosetron is effective in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11(6):391. Summary A-17.
29. Tonato M, Clark-Snow RA, Osoba D, et al. Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:109-111.
30. Erazo Valle-Solis AA, Rives VP, Sklyankar S, Deuson R. Delayed CINV control in cancer patients treated with moderate to highly emetogenic chemotherapy in Mexico. 16th MASCC/ISOO International Symposium Supportive Care in Cancer. Miami, United States of America, 2004.