



NÁUSEAS Y VÓMITOS

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos provocados por el tratamiento quimioterápico son dos de los efectos secundarios más molestos, que preocupan y causan mayor estrés en el paciente con cáncer. Estos efectos se producen hasta en el 70-80% de los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia sin tratamiento antiemético.

Un mal control de las náuseas y vómitos tiene importantes consecuencias en el estado general del paciente. Puede provocar la deshidratación del paciente, problemas nutricionales, alteraciones metabólicas y electrolíticas, pérdida de peso, desgarros esofágicos y un deterioro físico y mental con disminución de la calidad de vida del paciente. También puede ocasionar retrasos y modificaciones en el tratamiento oncológico previsto, disminución en la efectividad de los tratamientos orales, incluso un rechazo del tratamiento por parte del paciente. Todo esto se asocia a un mayor consumo de los recursos sanitarios. Dadas las implicaciones psicológicas, sociales y el perjuicio físico asociado a las náuseas y los vómitos, su adecuada prevención y tratamiento continúa siendo un problema de gran importancia en el manejo del paciente oncológico¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Definiciones

Podemos definir las náuseas como la sensación desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta o el estómago, que se manifiesta a intervalos y que puede o no resultar en vómitos. Los centros nerviosos superiores participan en el desarrollo de las náuseas. Generalmente las náuseas se acompañan de alteraciones de la función del sistema parasimpático, como palidez, taquicardia, disminución del peristaltismo, incremento de la presión en el duodeno, reflujo del contenido duodenal hacia el estómago e hipersalivación².

El vómito o la emesis es la salida del contenido gástrico a través de la boca, después de la contracción del diafragma, de los músculos abdominales y la apertura del cardias.

Fisiopatología

El reflejo del vómito es un mecanismo protector frente a la ingesta de toxinas. A pesar de los numerosos estudios realizados, la fisiología de las náuseas y vómitos inducidos

por quimioterapia no se conoce bien, aunque en los últimos años se han hecho grandes avances en su conocimiento que han ayudado a mejorar el tratamiento. Tanto las náuseas como los vómitos pueden desencadenarse por estímulos sobre el tubo digestivo, el tronco cerebral o el sistema nervioso central. Este último juega un papel fundamental al recibir y procesar los estímulos antieméticos y generar las señales eferentes que van a dar lugar a los vómitos^{2,7}.

Desde los años 60 se ha propuesto que los vómitos se producen por la activación de un reflejo complejo coordinado por el centro del vómito, localizado en la formación reticular dorsolateral de la médula espinal. Sin embargo, ahora la idea de que exista un centro como tal se ha descartado y se baraja la opción de que existen áreas neuronales dentro de la médula que coordinan el reflejo del vómito y que se denomina "generador central de patrones". La activación por impulsos aferentes proceden principalmente de la zona gatillo quimiorreceptora, faringe, tracto gastrointestinal y córtex cerebral. El vómito ocurre cuando los impulsos eferentes son enviados al centro de la saliva, músculos abdominales, centro respiratorio y nervios craneales.

A nivel gastrointestinal, la quimioterapia es capaz de estimular la liberación de mediadores como la serotonina o sustancia P por las células enterocromafines. Estos mediadores activan los receptores de serotonina, neurokinina1 y colecistoquinina de la mucosa gastrointestinal y activan el impulso aferente.

La zona gatillo quimiorreceptora, que está situada en el área postrera de la médula contiene receptores para dopamina, serotonina y neurocinina y se activa por los estímulos procedentes del tubo digestivo, centros corticales, sistema vestibular laberíntico del oído interno, núcleo del trato solitario, mediadores humorales como la serotonina, dopamina, acetilcolina y fármacos como el cisplatino o los opiáceos.

El conocimiento de los neurotransmisores implicados en los impulsos, como serotonina, dopamina y sustancia P y el bloqueo de los receptores de la zona gatillo quimiorreceptora ha constituido la estrategia más importante para desarrollar fármacos antieméticos eficaces, como los fármacos antidopaminérgicos (D2) y los antiserotoninérgicos (5-HT3) para el control de la emesis aguda y los antineurokinina (NK-1) para la emesis retardada. Asimismo, el conocimiento de los endocannabinoides como neurotransmisores que inducen un efecto antiemético ha per-

mitido el uso de fármacos cannabinoides como antieméticos.

Factores implicados en las náuseas y vómitos

Se han identificado factores de riesgo asociados a las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia, pudiendo clasificarlos según sean dependientes del paciente o de la propia quimioterapia.

• Factores dependientes de la quimioterapia

Los fármacos quimioterápicos los podemos clasificar según su potencial emetógeno, es decir, se agrupan según el riesgo de inducir náuseas y/o vómitos sin premedicación. En 1997, Hesketh y cols los agruparon en 5 niveles, siendo el nivel 5 el altamente emetógeno, pero en las últimas recomendaciones se han reducido a 4 niveles^{2,8-9-10-11}.

- Alto riesgo: provocan vómitos en más del 90% de los pacientes.
- Riesgo intermedio: provocan vómitos en el 30-90% de los pacientes.
- Bajo riesgo: provocan vómitos en el 10-30% de los pacientes.
- Mínimo riesgo: Provocan náuseas en menos del 10% de los pacientes.

Asimismo, se sabe que la combinación de varios citostáticos es más emetógeno que el riesgo de cada uno por separado. Por esta razón, existen unas reglas para calcular el riesgo emetógeno de la combinación de citostáticos a partir del riesgo individual de cada uno de ellos³. Estas son:

- Se busca el citostático de nivel más alto y partimos de este nivel.
- Los de nivel 3 y 4 incrementan un nivel por cada citostático de este grupo.
- Uno o más fármacos de nivel 2 incrementan un sólo nivel.
- Los de nivel 1 no modifican el nivel global.

Así por ejemplo, todos los esquemas quimioterápicos que contengan cisplatino a altas dosis serán considerados de alto riesgo emetógeno, al ser el cisplatino un citostático de alto riesgo emetógeno.

En la Tabla 1 se recoge el potencial emetógeno de los citostáticos más frecuentes.

• Dependientes del paciente

- Se han identificado factores dependientes del paciente que pueden influir en el grado de emesis, por lo que es importante realizar una anamnesis detallada antes de iniciar el tratamiento para detectar aquellos factores que puedan modificar el riesgo de vomitar. Estos factores son:
 - *Edad*: Los pacientes jóvenes son más propensos a padecer episodios de emesis y tienen más posibilidades de desarrollar reacciones distónicas con los fármacos antidopaminérgicos.
 - *Sexo*: las mujeres tienen un mayor riesgo de presentar vómitos por quimioterapia.
 - *Alteraciones psicológicas*: Los pacientes con ansiedad o estrés, tienen un mayor riesgo de emesis.

- *Alcoholismo*: los pacientes con historia de enolismo crónico tienen un menor riesgo de emesis.
- *Radioterapia concomitante*: el tratamiento concomitante de quimioterapia y radioterapia aumenta el riesgo de emesis.
- *Antecedentes de tratamientos quimioterápicos previos*: aquellos pacientes que han recibido quimioterapia previamente tienen un mayor riesgo de vómitos, aumentando este riesgo si el paciente ha tenido náuseas y/o vómitos con el tratamiento previo.
- *Otros*: estado general del paciente, nivel de motivación, depresión, antecedentes de náuseas durante el embarazo o con el movimiento, uso concomitante de otros fármacos emetógenos como los opiáceos.

Tipos de vómitos

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia los podemos clasificar según el momento de aparición, en anticipatorios, agudos o tardíos.

• Emesis aguda

Se caracteriza por aparecer en las primeras 18-24 horas tras la administración de la quimioterapia, con un pico a las 5-6 horas y ser muy intensa. La severidad depende de las características del paciente, del fármaco o combinación de fármacos utilizados. Se produce por la estimulación de receptores serotoninérgicos en el SNC o tracto gastrointestinal. Es importante una correcta prevención, puesto que es la mejor manera de controlarla ya que, una vez que aparece, es difícil tratarla y va a favorecer la aparición de la emesis retardada y anticipatoria¹².

• Emesis retardada o diferida

Es la que aparece a partir de las 24 horas tras la finalización del tratamiento de quimioterapia. Se caracteriza por ser de menor intensidad y menos frecuente que la emesis aguda, aunque con una duración mayor, hasta 5-7 días. Generalmente son más difíciles de controlar. El mecanismo por el cual se producen no se conoce exactamente, aunque se sabe que un mal control inicial de las vómitos agudos favorece la aparición de los vómitos retardados. Afectan a la correcta ingesta e hidratación del paciente y en los casos más graves se hace necesaria la hospitalización del paciente para una correcta hidratación. El citostático que más frecuentemente se asocia a la emesis retardada es el cisplatino, aunque también se ha descrito para la ciclofosfamida, carboplatino, doxorubicina, epirubicina e ifosfamida. Un mal control tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, siendo este impacto mayor con las náuseas que con los vómitos y se asocia a un mayor riesgo de emesis anticipatoria¹³.

• Emesis anticipatoria

La emesis anticipatoria es la que se produce antes de la administración de la quimioterapia. Es una respuesta condicionada, asociada a una experiencia negativa previa y que se puede desencadenar por estímulos asociados a la administración de la quimioterapia previamente, como ver la sala del tratamiento, olores percibidos durante el tratamiento, sonidos, la presencia

NIVEL	AGENTE	
Riesgo ALTO (Nivel 5) Frecuencia >90%	Carmustina > 250 mg/m ² Cisplatino > 50 mg/m ² Ciclofosfamida >1500 mg/m ² Estreptozocina	Dacarbazina Mecloretamina Procarbazina (oral)
Riesgo MODERADO (Nivel 3-4) Frecuencia 30-90%	Aldesleukina Azacitidina Busulfán > 4 mg/d Carboplatino Carmustina < 250 mg/m ² Ciclofosfamida <1500 mg/m ² Cisplatino < 50 mg/m ² Citarabina > 1 g/m ² Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Etoposido oral	Idarrubicina Ifosfamida Imatinib Irinotecán Lomustina Melfalán > 50 mg/m ² Metotrexato > 250 mg/m ² Oxaliplatino >75 mg/m ² Temozolamida oral Trióxido arsénico Vinorelbina oral
Riesgo BAJO (Nivel 2) Frecuencia 10-30%	Capecitabina oral Citarabina < 1000 mg/m ² Docetaxel Doxorrubicina liposomal Etoposido Fludarabina oral 5-Fluorouracilo Gemcitabina	Ixabepilona Mitomicina Metotrexato < 250 mg/m ² Mitoxantrona Paclitaxel Pemetrexed Topotecán Vorinostat
Riesgo MÍNIMO (Nivel 1) Frecuencia <10%	Alemtuzumab Asparaginasa Bevacizumab Bleomicina Bortezomib Busulfán Cetuximab Cladribina Clorambucilo oral Dasatinib Decitabina Erlotinib Fludarabina Gemtuzumab ozogamicin Hidroxiurea oral	Lapatinib Lenalidomida Melfalán oral Metotrexato oral Panitumumab Rituximab Sorafenib Sunitinib Talidomida Temsirrolimus Trastuzumab Valrubicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina

Tabla 1. Potencial emetógeno de los agentes quimioterápicos.

de la enfermera, etc. La incidencia de las náuseas y/o vómitos anticipatorios puede variar entre el 18 y el 57%, siendo las náuseas más frecuentes que los vómitos y afecta en mayor proporción a los pacientes jóvenes. Se suele asociar a cuadros de ansiedad. Es más frecuente en aquellos pacientes en los que no ha habido un buen control de la emesis aguda y retardada¹⁴.

- **Emesis irruptiva**

La emesis irruptiva o “*breakthrough*” se refiere a los vómitos que ocurren a pesar del tratamiento preventivo y que obliga al rescate con antieméticos.

- **Emesis refractaria**

Es la que se observa en los pacientes que experimentan náuseas y vómitos graves durante la quimioterapia a pesar de recibir una profilaxis y tratamiento de rescate adecuados.

TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

El tratamiento antiemético se basa en el control neuroquímico de los vómitos, bloqueando los receptores de dopamina, serotonina y neurocinina a nivel periférico y central. Los fármacos antieméticos con alto índice terapéutico para la prevención de la emesis aguda y diferida incluyen los antagonistas del receptor de la serotonina (5-HT₃), los corticoides y los recientemente aprobados antagonistas de los receptores NK1. Asimismo, se siguen utilizando otros fármacos con bajo índice terapéutico, fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepinas o cannabinoides. La característica general de ellos es que son menos eficaces y con más efectos adversos que los de alto índice terapéutico. Estos fármacos se emplean sobre todo en el control de las náuseas refractarias. En la tabla 2 se recogen los principales fármacos antieméticos según su índice terapéutico y las dosis más frecuentes. A continuación detallaremos las principales características de estos grupos de fármacos¹⁵.

Fármacos Altamente Índice Terapéutico	Dosificación recomendada
Setrones Dolasetrón Granisetrón Ondansetrón Palonosetrón Tropisetrón	100 mg/día or/iv 1 mg/día iv ó 1 mg/12h or 8-12 mg iv (max 32 mg) 16-24 mg oral 0,25 mg iv 5 mg/día or/iv
Corticoides Dexametasona	8-20 mg iv/oral Dosis varía en función del potencial emetógeno de la quimioterapia y la asociación de aprepitant
Antag Neurokinina Aprepitant Fosaprepitant	125 mg oral día 1 y 80 mg día 2 y3 115 mg iv día 1
Fármacos Altamente Índice Terapéutico	Dosificación recomendada
Metoclopramida	1-2 mg/kg iv 0,5 mg/kg oral cada 6 horas 10-40 mg iv/or cada 4-6 horas
Proclorperazina	5-10 mg iv/oral cada 6 horas
Dronabinol	5-10 mg oral cada 3-6 horas
Nabilone	1-2 mg oral cada 12-24 horas
Haloperidol	1-2 mg iv/oral cada 4-6 horas
Lorazepam	0,5-2 mg iv/oral cada 4-6 horas
Olanzapina	2,5-5 mg oral cada 12 horas
Prometazina	12,5-25 mg iv/oral cada 4 horas

Tabla 2. Clasificación y dosificación fármacos según índice terapéutico.

Antagonistas de serotonina (5HT3) - Setrones

Los setrones actúan uniéndose selectivamente a los receptores de la serotonina y antagonizando directamente su acción. Se consideran antieméticos de elevado índice terapéutico y son de elección en la profilaxis de las náuseas y vómitos agudos de las quimioterapias altamente emetógenas y agudos y tardíos de las moderadamente emetógenas. En los ensayos clínicos llevados a cabo se ha observado una mejoría de la eficacia al combinarse con los corticoides.

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, alteraciones transitorias del ECG, somnolencia, estreñimiento y elevación de las transaminasas¹⁶.

Diferentes estudios clínicos y meta-análisis han demostrado que los antagonistas del receptor 5-HT₃, ondansetrón, granisetrón, tropisetrón y dolasetrón, administrados a dosis equipotentes, tienen similar eficacia y seguridad y son más efectivos que las altas dosis de metoclopramida, sobre todo si se asocian a corticoides. La eficacia en el control de las náuseas y vómitos retardados es menor que el control de las náuseas agudas. También se ha observado que la administración oral y endovenosa de los setrones es equivalente y que las pautas una vez al día son igual de eficaces que múltiples tomas al día¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹.

Palonosetron es un nuevo inhibidor de la serotonina con una semivida de eliminación superior al resto de setrones, 40 horas y una mayor afinidad por el receptor

serotoninérgico. Está indicado combinado con dexametasona, en la prevención de las náuseas y vómitos agudos con quimioterapia alta y moderadamente emetógena y en la prevención de las náuseas y vómitos tardíos con quimioterapia moderadamente emetógena. En los ensayos clínicos llevados a cabo ha demostrado una eficacia superior a otros setrones, como ondansetron, en el control de las náuseas tardías, con la ventaja de tener una posología más cómoda para el paciente, una única administración endovenosa de 0,25 mg 30 minutos antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, todavía se están llevando a cabo ensayos clínicos para demostrar su superioridad respecto a otros setrones siguiendo las recomendaciones de las guías actuales²²⁻²³⁻²⁴⁻²⁵.

Corticoides

Los corticoides, principalmente la dexametasona, son considerados antieméticos con un elevado índice terapéutico. El mecanismo de acción por el que actúan no se conoce exactamente. Son eficaces como tratamiento en monoterapia de los vómitos agudos y retardados de quimioterapia de bajo poder emetógeno. En combinación con otros antieméticos son eficaces en el control de las náuseas y vómitos agudos y tardíos en pacientes tratados con quimioterapia alta y moderadamente emetógena²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹.

La dosis de dexametasona varía en función del poder emetógeno de la quimioterapia y la asociación o no de aprepitant, pudiendo variar de 8 a 20 mg. Los efectos adversos más frecuentes son euforia, ansiedad, insomnio, aumento del apetito, hiperglicemia y retención de líquidos.

Antagonistas neurocinina NK1

Los antagonistas del receptor neurocinina-1 (NK-1) han demostrado su utilidad en la prevención de la emesis aguda al impedir la unión de la sustancia P a sus receptores NK. Aprepitant es el primer fármaco de este grupo aprobado para el control de las náuseas y vómitos en quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino y en los esquemas AC (doxorubicina más Ciclofosfamida)³⁰.

La pauta recomendada de aprepitant es una dosis de 125 mg el día 1 y 80 mg los días 2 y 3 por vía oral, asociado a una terapia estándar de dexametasona 12 mg día 1 y 8 mg los días 2, 3 y 4 y un antagonista 5-HT3 día 1. Esta pauta ha demostrado que incrementa la respuesta completa antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emetógena con cisplatino o AC³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴. Recientemente se ha aprobado en Estados Unidos fosaprepitant, la forma endovenosa de aprepitant, que sustituye a la administración de 125 mg oral por 115 mg endovenosa el día 1 de la quimioterapia³⁵.

Aprepitant es bien tolerado, siendo las reacciones adversas más comunes el hipo, la astenia y anorexia, el aumento de las transaminasas, estreñimiento y dispepsia. Aprepitant interfiere con el CYP3A4 y CYP2C9 por lo que debe usarse con precaución en pacientes que reciban fármacos metabolizados principalmente por estas vías. Hay citostáticos que se metabolizan por el CYP3A4, como docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, ciclofosfamida, ifosfamida o irinotecán, aunque en los ensayos clínicos que se han llevado a cabo sin ajustar la dosis de estos fármacos no se han observado diferencias en los efectos adversos, pero se recomienda precaución al combinarlos.

El riesgo de interacción existe también con otros fármacos, como los anticonceptivos orales, que pueden ver disminuida su eficacia, por lo que se recomienda utilizar un segundo método anticonceptivo. También puede haber interacción con los anticoagulantes orales y se recomienda un control del INR a los 7-10 días del tratamiento porque aprepitant puede disminuir el INR. En el caso de los corticoides, se ha visto un aumento del área bajo la curva, por lo que se recomienda reducir la dosis de éstos. Los inhibidores del CYP3A4, como itraconazol o eritromicina pueden aumentar el área bajo la curva de aprepitant y los inductores como carbamazepina o fenitoína pueden disminuir los niveles de aprepitant y por lo tanto su eficacia.

Fármacos antidopaminérgicos

Los principales fármacos antidopaminérgicos utilizados son las ortopramidas entre las que se encuentra la metoclopramida y cleboprida, las fenotiazinas como tietilperazina, clorpromazina, perfenazina y triflupromazina y las butirofenonas como el haloperidol, droperidol y domperidona.

La metoclopramida es un antagonista del receptor dopaminérgico D2 procinético, clasificado dentro de los antieméticos de bajo índice terapéutico. Administrado a altas dosis, 1-3 mg/kg, bloquea también los receptores 5-HT₃, aunque su empleo está limitado por sus efectos adversos en forma de reacciones distónicas y extrapiramidales, diarrea y sedación. Sin embargo, a dosis bajas (10-20 mg) se utiliza en la prevención de la emesis en tratamientos con bajo potencial emetógeno.

La clorpromazina actúa bloqueando los receptores dopaminérgicos a nivel central. Se han utilizado en la prevención de la emesis retardada y se utilizan actualmente en las náuseas refractarias. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones extrapiramidales, debilidad, hipotensión y sedación.

El haloperidol es una butirofenona que bloquea los receptores dopaminérgicos. Se utiliza principalmente en náuseas refractarias. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones extrapiramidales, insomnio, ansiedad, somnolencia y confusión.

Otros tratamientos

Los cannabinoides son antieméticos con un índice terapéutico bajo. Nabilone y dronabinol han demostrado su eficacia en pacientes tratados con quimioterapia de bajo poder emetógeno o refractarios a otros tratamientos. El mecanismo antiemético exacto del cannabis y sus derivados no se conoce. Sus efectos secundarios, como vértigo, sedación, hipotensión y disforia, especialmente en ancianos, limitan su uso³⁶⁻³⁷.

Olanzapina es un antagonista de los receptores de dopamina y serotonina que ha demostrado su papel como antiemético en estudios fase 2³⁸.

En ocasiones, es útil añadir al régimen antiemético fármacos adyuvantes, como benzodiacepinas para el control de las náuseas anticipatorias y antihistamínicos como difenhidramina para el control de las reacciones extrapiramidales por metoclopramida.

Recomendaciones de tratamiento

Hay diferentes guías publicadas para el control de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, entre las que destacan las de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)³⁹⁻⁴⁰, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)², American Society of Health System Pharmacy (ASHP)⁴¹, ESMO (European Society Medical Oncology)⁴²⁻⁴³ y la Multinacional Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)⁴⁴. Esta última asociación lleva a cabo reuniones periódicas con las 9 principales organizaciones oncológicas para actualizar y consensuar los cambios según las nuevas evidencias que se van produciendo. El resumen de las recomendaciones de las últimas actualizaciones de las guías se recogen en la tabla 3.

El objetivo del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia es evitar su aparición completamente y mantener la calidad de vida del paciente. La mejor estrategia de tratamiento es su prevención. Ésta debe comenzar antes del inicio del pri-

RIESGO	NCCN		ASCO		MASCC		ESMO	
	AGUDA	RETARDADA	AGUDA	RETARDADA	AGUDA	RETARDADA	AGUDA	RETARDADA
ALTO RIESGO	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant Dexametasona
ESQUEMA AC	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant +/- Dexametasona	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant ó Dexametasona	Aprepitant Dexametasona Setrón	Aprepitant ó Dexametasona
RIESGO MODERADO	Dexametasona Setron Aprepitant en pacientes seleccionados	Dexametasona ó Setrón Aprepitant +/- Dexametasona	Dexametasona Setrón	Dexametasona ó Setrón	Dexametasona Setrón	Dexametasona Setrón como alternativa	Dexametasona Setrón	Dexametasona Setrón como alternativa
BAJO RIESGO	Dexametasona ó Metoclopramida	No profilaxis de rutina	Dexametasona	No profilaxis de rutina	Dexametasona	No profilaxis de rutina	Dexametasona	No profilaxis de rutina
MINIMO RIESGO	No requiere profilaxis		No profilaxis de rutina		No profilaxis de rutina		No profilaxis de rutina	

Tabla 3. Recomendaciones principales guideline.

mer ciclo de quimioterapia y mantenerse durante el tiempo que dure la actividad emetógena de la quimioterapia administrada, ya que una vez aparece el vómito, resulta más difícil de controlar. Una prevención y tratamiento eficaz reduce la morbilidad, las posibles complicaciones médicas que se puedan derivar y evita un abandono prematuro del tratamiento por parte del paciente.

Las vías de administración oral, endovenosa, rectal, intramuscular y subcutánea se consideran igual de eficaces, aunque en el paciente que no es capaz de tragar por las náuseas, la vía de elección es la endovenosa. La vía oral, en los pacientes que no tiene problemas para tragar, es la de elección, al ser segura, más cómoda y menos costosa que el resto de vías de administración y con la misma eficacia.

En los esquemas en los que la quimioterapia se administra en un único día está bien establecido la pauta antiemética recomendada, basándose las recomendaciones en el potencial emetógeno de la quimioterapia y en la valoración del riesgo individualizado de emesis del paciente.

La profilaxis de las náuseas y vómitos en aquellos paciente que reciben protocolos de quimioterapia con varios días de administración no está claramente definida como en los protocolos de un solo día. El riesgo en estos casos aumenta al combinarse el potencial emetógeno del fármaco administrado cada día con el potencial emetógeno tardío de otros fármacos recibidos los días previos. Generalmente, con quimioterapias que contenga quimioterapia con potencial emetógeno alto o moderado se recomienda prevenir las náuseas y

vómitos con un setrón más un corticoide. El corticoide se debe mantener durante 2-3 días más para prevenir la emesis retardada. En el caso de utilizar palonosetrón, una única administración es suficiente para todo el ciclo, lo que facilita el cumplimiento por parte del paciente. El uso de aprepitant en esta situación no está claramente establecido, aunque se puede utilizar en regímenes altamente emetógenos con riesgo significativo de náuseas y vómitos retardados. En este caso, la pauta recomendada es 125 mg el día 1 con un setrón y dexametasona y 80 mg el día 2 y 3, junto con dexametasona⁴⁵⁻⁴⁶.

El tratamiento antiemético con quimioterapia oral tampoco está bien establecido a pesar de que el potencial emetógeno de estos antineoplásicos se ha propuesto. El tratamiento actualmente se hace de forma empírica.

En el tratamiento de las náuseas anticipatorias algunos tratamientos no farmacológicos como la hipnosis o la musicoterapia han demostrado su eficacia. Dentro de los tratamientos farmacológicos los ansiolíticos, como el lorazepam y alprazolam son los fármacos más ampliamente utilizados.

El tratamiento de las náuseas irruptivas se basa en añadir fármacos de diferentes familias a las usadas de forma preventiva según las necesidades del paciente. Generalmente la vía oral no se aconseja debido a que el paciente no la tolera al estar vomitando, siendo la vía endovenosa la de elección. La metoclopramida, el haloperidol, el lorazepam y los corticoides suelen ser los fármacos de elección. Es importante asegurar la correcta hidratación del paciente.

CONCLUSIÓN

Un mejor conocimiento de la fisiopatología de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia ha permitido la introducción de nuevos fármacos y pautas que han mejorado el control de las vómitos. A pesar de estos avances, todavía hay pacientes en los que no somos capaces de evitarlos con el impacto que esto tiene en su aceptación del tratamiento y calidad de vida. El objetivo debe ir encaminado a buscar nuevas estrategias que ayuden a mejorar este control y conseguir una respuesta completa, sin náuseas, vómitos, ni medicación de rescate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003;8:187-198.
2. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology – v3.2008 Antiemesis NCCN, 2008. Accessed at <http://www.nccn.org>
3. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007;15:179-185.
4. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007;15:497-503.
5. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill DV, et al. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Quality of life research* 1992;1:331-340.
6. Park VJ & Trovato JA. Frequency of nausea and vomiting after chemotherapy. *Am J Health-System Pharm* 2004;61(7):722-723.
7. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482-2494.
8. 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.
9. Hesketh PJ. Defining the Emetogenicity of Cancer Chemotherapy Regimens: Relevance to Clinical Practice. *Oncologist* 1999;4:191-196.
10. Koeller J, Aapro M, Gralla R, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer* 2002;10(7):519-522.
11. Grunberg SM, Osaba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. *Support Care cancer* 2005;13:80-84.
12. Schnell FM. Chemotherapy Induced Nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003;8:187-198.
13. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients' Quality of Life After Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy Despite Antiemetic Treatment. *J Clin Oncol* 2006;24 (27):4472-4478.
14. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13:117-121.
15. Roila F, Garassino M & Fatigoni S. New anti-emetic treatments. *Ann Oncol* 2007;18(Supp 9):ix43-ix47.
16. Goodin S and Cunningham R. 5-HT₃-Receptor Antagonists for the Treatment of Nausea and Vomiting: A Reappraisal of Their Side-Effect Profile. *Oncologist* 2002;7:424-436.
17. Hamadani M, Chaudhary L, Awan FT, et al. Management of platinum-based chemotherapy induced acute nausea and vomiting: is there a superior serotonin receptor antagonist? *J Oncol Pharm Practice* 2007;13:69-75.
18. Spector JJ, Lester EP, Chevlen EM, et al. Comparison of Oral Ondansetron and Intravenous Granisetron for the Prevention of Nausea and Emesis Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy. *Oncologist* 1998;3:432-438.
19. Lucarelli, Charles D. Formulary management strategies for type 3 serotonin receptor antagonists. *Am J Health-System Pharm.* 2003;60(10) Sup 1:S4-S11.
20. Aapro M. Granisetron: An Update on its Clinical Use in the Management of Nausea and Vomiting. *Oncologist* 2004;9:673-686.
21. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, et al Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:1568-1573.
22. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT₃ receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced emesis. *Exper Opin Pharmacother* 2003;4(12):2297-2303.
23. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist. *Cancer* 2003;98(11):2473-2482.
24. Aapro MS. Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(6):1-12.
25. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, Cornett PA and Macciocchi A. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study. *Ann Onc* 2004;15:330-337.
26. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone Alone or in Combination with Ondansetron for the Prevention of Delayed Nausea and Vomiting Induced by Chemotherapy. *N Engl J Med* 2000;342:1554-1559.
27. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, Granisetron, or Both for the Prevention of Nausea and Vomiting during Chemotherapy for Cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1-5.
28. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007;18:233-240.
29. Ioannidis JPA, Hesketh PJ and Lau J. Contribution of Dexamethasone to Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis of Randomized Evidence. *J Clin Oncol* 2000;18:3409-3422.
30. Massaro AM and Lenz KL. Aprepitant: A Novel Antiemetic for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Ann Pharmacother* 2005;39:77-85.
31. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-2830.
32. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*, 2003;21:4112-4119.

33. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. A Phase II, Open-Label Study Combination Therapy for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy: Palonosetron, Dexamethasone, and Aprepitant. *J Support Oncol* 2006;4:403-408.
34. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigell SI, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17:1000-1006.
35. Lasseter Kc, Gambale J, Jin B, Bergman A, Constanzer M, et al. Tolerability of Fosaprepitant and Bioequivalency to Aprepitant in Healthy Subjects. *J. Clin. Pharmacol* 2007; 47: 834-840.
36. Tramèr MR, Carroll d, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore RA and McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21.
37. Kinzbrunner BM. Review: cannabinoids control chemotherapy-induced nausea and vomiting but increase the risk of side effects. *Evid Based Med* 2002;7:25.
38. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group Study. *Support Care Cancer* 2007;15:1285-91.
39. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2971-2994.
40. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24(18):1-16.
41. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;15;56(8):729-64.
42. Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). *Ann Oncol* 2001;12:1059-1060.
43. Herrstedt J & Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2008;19(Sup 2):ii110-ii112.
44. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20-28.
45. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *Eur J Cancer* 2005;41:199-205.
46. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *Oncologist* 2007;12:1143-1150.



DICAF, S.L.

Comité De Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

·Miquel Aguiló (FCC) ·Glòria Alba (FCH) ·Manel Ballester (Cardiólogo) ·Josep Barrio (Infectòleg) ·Salvador Benito (Intensivista) ·Xavier Bonafont (FCH) ·Patricia Bravo (FCH) ·M^a José Cabañas (FCH) ·Daniel Cardonal (FCH) ·Natalia Carrasco (FCH) ·Isabel Castro (FCH) ·Anna Clopés (FCH) ·Alfonso Dominguez-Gil (Catedrático Universidad Salamanca) ·Jose Angel Expósito (FCH) ·Eduarne Fernandez (FCH) ·Benet Fité (FCC) ·Jordi Foncuberta (Hematòleg) ·Miquel Franco (Internista) ·Alberto Frutos (FCH) ·Francisco García Cebrián (FCC) ·Pilar Gascón (FCC) ·M^a Rosa Güell (Neumòleg) ·Sara Herrero (Farmacèutica-Podòloga) ·Cristina de Irala Indart (FCH) ·Francesc Jané (Farmatóleg Clínic) ·Rosa Jordana (FCC) ·Milagros Garcia (FCH) ·David Lopez (FCH) ·Laura Losa (FCH) ·M^a Antonia Mangués (FCH) ·Francisco Martínez (FCC) ·Lluís Mendarte (FCH) ·Josep Monerterde (FCH) ·M^a Estela Moreno Martínez (FCH) ·Mónica Ponsirenas (FCH) ·Margarita Ramoneda (FCC) ·Raquel Rodríguez (FCH) ·Gemma Rodríguez Trigo (Neumòloga) ·Nuria Sabaté (FCH) ·Joaquim Sanchis (Neumòleg) ·Amparo Santamaría (Hematòloga) ·Angel Sanz Granda (Consultor Farmacoeconomía) ·Ana Soler (FCH) ·Laura Tuneu (FCH) ·Camil·la Valls (FCH) ·Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) Farmatóleg Clínic Hospitalario. (FCC) Farmacèutic Clínic Comunitario.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/ Rabassa, 41, - 08024 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 - E-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita:	The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
	C/ Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA
ISSN:	1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Depósito legal:	GI-557/1999