

Guía de manejo de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica.

Autores: Jorge L. Soriano García, Mayté Lima Pérez, Joaquín González González, Noyde Batista Albuerne, Rebeca Barbán Suárez, Roberto Rodríguez López, Relmer Febles Cabrera, Robin García Diéguez.

INTRODUCCIÓN

Hace 20 años, las náuseas y vómitos (NyV) eran considerados eventos adversos inevitables de la quimioterapia y responsables del 20-25% de los abandonos del tratamiento antineoplásico. A pesar de los avances en el manejo farmacológico y no farmacológico, las NyV siguen siendo uno de los efectos más temidos y preocupantes para el paciente y su familia. Esta toxicidad debe ser prevenida adecuadamente y, en caso de producirse, emplear una metodología correcta para su evaluación y tratamiento. El control de estos síntomas aumentan considerablemente la calidad de vida de los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica y constituyen pilares fundamentales en el tratamiento de éstos.

Clasificaciones

Categorías de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NyVIQ).

Se clasifican en tres categorías: de comienzo agudo, retardado, y anticipatorio (Tabla 1).

Clasificación del riesgo emetógeno.

El potencial emetógeno de los agentes antineoplásicos es el principal factor de riesgo en la NyVIQ. Los agentes quimioterapéuticos son clasificados en 4 grupos de riesgo: alto, moderado, bajo y muy bajo (Tabla 2). Otros factores de riesgo son: sexo femenino, jóvenes, baja ingestión de alcohol, antecedentes de emesis gravídica, deterioro de la calidad de vida, y antecedentes de exposición a quimioterapia.

Prevención de la emesis aguda (ver Tablas 3 - 5)

La selección del antagonista del receptor 5-HT₃ (AR 5HT₃) se basará en las posibles toxicidades o efectos colaterales, así como en los costos de los mismos. Los fármacos orales son tan efectivos y seguros como los fármacos intravenosos. Los antieméticos deben ser administrados profilácticamente 30-60 minutos antes de la quimioterapia. Para uso habitual, se prefiere la utilización de fármacos orales, excepto si el paciente presentara náusea y/o vómito, en el cual se deberá administrar por vía intravenosa.

Las dosis de elección de la dexametasona son: 8 mg y 20 mg en dosis única para quimioterapia de moderado y alto riesgo, respectivamente. El papel de los antagonistas del receptor de dopamina D₂ en la profilaxis de emesis aguda en quimioterapia moderadamente emetógena parece estar limitada a: 1) pacientes con emesis refractaria luego de haber utilizado combinación de AR 5HT₃ y dexametasona o 2) pacientes no susceptibles de tratamientos esteroideos.

Prevención de la emesis retardada (ver Tablas 3- 5)

Diversos ensayos han indicado que entre el 60-90% de los pacientes que reciben cisplatino y del 20-25% de otros esquemas (no cisplatino) experimentarán emesis retardada si no se realizara un tratamiento antiemético profiláctico. El factor predictivo más importante de aparición del mismo, es la presencia de NyV agudos.

Prevención de la emesis anticipatoria

El tratamiento de elección para la emesis anticipatoria es el mejor control posible de la emesis aguda y retardada. Depende fundamentalmente del potencial emetógeno del régimen quimioterápico inicial, experiencia previa de náuseas o vómitos graves (agudos y/o retardados) y de las características del paciente. Hasta un 25% de los pacientes lo desarrollarán luego del cuarto ciclo de tratamiento. Se recomienda: 1) reconsiderar el tratamiento antiemético inicial impuesto; 2) evaluar la utilización de técnicas psicológicas (Ej. desensibilización, hipnosis,

acupuntura) y/o benzodiazepinas (alprazolam o lorazepam). La dosis diaria a emplear es de 0,5-2 mg, dividido en 1-4 veces.

Situaciones Especiales:

a) Dosis bajas y repetidas de cisplatino: se recomienda la combinación de un AR 5HT₃ más dexametasona.

b) Altas dosis de quimioterapia: se recomienda un AR 5HT₃ más dexametasona o AR 5HT₃ más dexametasona más altas dosis de antidopaminérgicos.

c) Emesis refractaria: aún con una profilaxis antiemética adecuada, se deben excluir otras causas que expliquen esta situación:

- Radioterapia
- Radiosensibilizadores
- Infecciones
- Trastornos metabólicos (Ej. hipercalcemia) y electrolíticos
- Síndrome de caquexia
- Metástasis (SNC, hígado, hueso)
- Constipación u obstrucción gastrointestinal
- Medicación emetógena (Ej. opioides, antibióticos, antifúngicos, amifostina)

Si el tratamiento ha sido sub-óptimo: Emplear las dosis definidas anteriormente que son las recomendadas como tratamiento estándar. Si el tratamiento es apropiado, deberá considerar lo siguiente: cambiar a otro AR 5HT₃ o añadir otros fármacos como los antagonistas del receptor de la dopamina o benzodiazepinas o neurolépticos. Se deberá descartar emesis anticipatoria u otra etiología antes de realizar algún otro cambio en el tratamiento antiemético.

En pacientes que recibieron quimioterapia con regímenes basados en cisplatino y/o ciclofosfamida y terapia antiemética con ondansetron más corticosteroides, y presentan fallos en la respuesta antiemética (≥ 4 vómitos con o sin náuseas), podrá utilizarse granisetron más corticosteroides.

Referencias Bibliográficas

1. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *European Journal of Cancer* 2005; 41: 199–205.
2. Soriano J, Lima M, González J et al. Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica. Guía de tratamiento. *Rev Cubana Med* mar.-abr. 2006, 45(2), p.0-0. ISSN 0034-7523 (versión electrónica disponible en INFOMED).
3. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17:2971–2994.
4. ESMO Guidelines Task Force. ESMO recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2001; 12:1059–1060.
5. Herrstedt J. Risk-benefit of antiemetics in prevention and treatment of chemotherapy nausea and vomiting. *Exp Opin Drug Safe* 2004, 3, 231–248.
6. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of five 5-HT₃ receptor-antagonists (5-HT₃-Ras) for acute chemotherapy induced emesis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 23, #8048.
7. Koeller JM, Aapro MS, Gralla RJ, et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer* 2002, 10, 519–522.
8. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, Double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004, 22, 725–729.

9. Herrstedt J, Koeller JM, Roila F et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2005; 13:97–103.
10. Roila F, Warr D, Clark-Snow R A. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2005; 13:104–108.
11. Apro M, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. Support Care Cancer 2005; 13: 117–121.
12. Einhorn LH, Rapoport B, Koeller J et al. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and high-dose chemotherapy with stem cell transplant:review and consensus statement. Support Care Cancer 2005; 13:112–116.
13. Apro MS How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis? Supp Care Cancer 2002; 10:106–109.
14. deWit R, de Boer AC, vd Linden GHM, et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double-blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. Br J Cancer 2001; 85:1099–1101

ANEXOS:

Tabla 1. Categorías de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Categoría	Tiempo de comienzo	Mecanismo involucrado
Emesis aguda	ocurre en las primeras 24 horas de administrado el fármaco.	Liberación de serotonina (5-HT) por las células enterocromafines.
Emesis retardada	ocurre a partir de las 24 horas de administrado el fármaco y puede persistir por varios días.	Mediado por la sustancia P, trastornos de la barrera hematoencefálica, trastornos de la motilidad gastrointestinal, hormonas adrenales.
Emesis anticipatoria	ocurre horas o días previo a la administración de quimioterapia.	Respuesta condicionada clásica.

Tabla 2. Potencial emetógeno de los fármacos antineoplásicos¹.

Nivel 4 (Alto) Incidencia de emesis² (>90%)	
Carmustine	Dacarbazina (DTIC)
Cisplatino	Mecloretamina
Ciclofosfamida (>1500 mg/m ²)	
Nivel 3 (Moderado) Incidencia de emesis² (30-90%)	
Carboplatino	Epirrubicina (<90 mg/m ²)
Ciclofosfamida (oral, días consecutivos)	Idarrubicina
Ciclofosfamida (<1500 mg/m ²)	Ifosfamida
Citarabina (>1000 mg/m ²)	Irinotecan
Dactinomicina	Mitoxantrona (>12 mg/m ²)
Daunorrubicina	Oxaliplatino
Doxorrubicina	Procarbazina (oral)
Nivel 2 (bajo) Incidencia de emesis² (10-30%)	
Asparaginasa	Methotrexate
Citarabina (<1000 mg/m ²)	Mitomomicina
Docetaxel	Mitoxantrona (<12 mg/m ²)
Etopósido	Pacilitaxel
5 Fluorouracilo	Topotecan
Gemcitabina	Trastuzumab
Nivel 1 (muy bajo) Incidencia de emesis² (<10%)	
Bleomicina	Melfalan (oral)
Busulfan (oral)	Mercaptopurina (oral)
Capecitabina (oral)	Methotrexate (< 100 mg/m ²)
Clorambucil (oral)	Rituximab
Citarabina (<100 mg/m ²)	Tioguanina (oral)
Fludarabina	Vinblastina
Hidroxiurea (oral)	Vincristina
Imatinib (oral)	Vinorelbina
Interferon	
¹ Fármacos ordenados alfabéticamente en cada nivel de potencial emetógeno. ² La incidencia de emesis está calculado en base al fármaco recibido sin protección antiemética.	

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento antiemético preventivo según categorías de riesgo y potencial emetógeno

Riesgo de emesis	Aguda	Retardada
Alto	AR 5HT ₃ + Dexametasona	Dexametasona + AR D ₂
Moderado	AR 5HT ₃ + Dexametasona	Dexametasona solamente Dexametasona + AR D ₂
Bajo	Dexametasona	No tratamiento de rutina
Muy bajo	No tratamiento de rutina	No tratamiento de rutina

Leyenda: AR 5HT₃- antagonistas de los receptores serotoninérgicos del AR 5HT₃, AR D₂- antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂.

Tabla 4. Dosis, vía y modo de administración de los AR 5HT₃ en la prevención de la emesis aguda.

Medicamento	Dosis diaria	Modo de administración	Vía
Emesis Aguda de Alto Riesgo			
Ondansetron	8 mg 24 mg	Dosis única Dosis única	IV Oral
Granisetron	1 mg 2 mg	Dosis única Dosis única	IV Oral
Emesis Aguda de Moderado Riesgo			
Ondansetron	8 mg 16-24 mg	Dosis única 2-3 v/día	IV Oral
Granisetron	1 mg 2 mg	Dosis única 1-2 v/día	IV Oral

Leyenda: IV- intravenosa

Tabla 5. Dosis y Modo de administración de los antieméticos (No AR 5HT₃) en la prevención de las NyVIQ.

Medicamento	Dosis (mg)	Modo y vía de administración
Antagonistas de dopamina • Metoclopramida	20-30	3-4 v/día (oral)
Corticosteroides • Dexametasona • Dexametasona • Prednisolona • Metilprednisolona	16-20 ¹ 4-8 100 -150 40 - 125	1 v/día (IV) 2 v/día (oral)
Otros • Lorazepam ² • Alprazolam	0,5-2 0,5-2	1-4 v/día
¹ Dosis para la quimioterapia con Cisplatino (NE: I,A). Resto: 8-16 mg. ² No exceder 2 mg en 24h		