

TRATAMIENTO DE LA EMESIS INDUCIDA POR CITOTÓXICOS

Miguel Martín y Sara López

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

Las náuseas y los vómitos constituyen un importante efecto secundario de la quimioterapia, ya que afectan a cerca de las tres cuartas partes de las pacientes en ausencia de tratamiento farmacológico. Si no se controlan adecuadamente desde el principio, pueden originar un importante deterioro de la calidad de vida de los enfermos. Se dispone actualmente de medicamentos antieméticos eficaces que reducen o abolen la emesis postquimioterapia. Entre ellos, los medicamentos inhibidores de los receptores de 5-HT3 y los corticosteroides son los más eficaces. No obstante, se precisa de tratamientos más eficaces para un cierto porcentaje de los pacientes que aún presentan emesis a pesar de estos tratamientos.

Palabras clave: quimioterapia, náuseas, vómitos, emesis.

Abstract

Nausea and vomiting are important side effects of most chemotherapy anticancer drugs, since nearly two thirds of the patients under chemotherapy have this toxicity in absence of antiemetic treatment. If uncontrolled, nausea and vomiting can severely impair the quality of life of patients. The present armamentarium of efficacious antiemetic drugs includes 5-HT3 receptor antagonist and corticosteroids. However, a certain percentage of patients under chemotherapy still experience nausea and vomiting in spite of the presently available antiemetics, so that new antiemetic drugs are needed.

Key words: chemotherapy, nausea, vomitings, emesis.

INTRODUCCION

Las náuseas y los vómitos son uno de los mayores problemas de la quimioterapia antineoplásica, ya que afectan a más de tres cuartas partes de los pacientes si no se administra tratamiento farmacológico⁽¹⁾. Las consecuencias de este efecto secundario del tratamiento eran antaño graves, ya que algunos pacientes con tumores potencialmente curables con quimioterapia abandonaban el tratamiento por su causa. Aun sin llegar a estos extremos, los vómitos y náuseas pueden ser causa de deshidratación, malnutrición, lesiones mecánicas (síndrome de Mallory-Weiss o desgarro esofágico), aplastamientos vertebrales, eventraciones

de cicatrices quirúrgicas y otros. Un efecto particularmente molesto de la emesis postquimioterapia es la denominada emesis anticipatoria, en la cual los síntomas eméticos aparecen antes de la administración de la quimioterapia, en virtud de un fenómeno de tipo reflejo pavloviano. En todo caso, la emesis postquimioterapia deteriora la calidad de vida de los pacientes y constituye un fenómeno que debe ser siempre considerado a la hora de instaurar un tratamiento quimioterápico.

MECANISMOS DE LA EMESIS INDUCIDA POR CITOTÓXICOS

La emesis es un reflejo defensivo involuntario gobernado por una estructura funcional, el centro del vómito, situado en el bulbo. Tiene una misión fisiológica: vaciar el estómago cuando se ha ingerido una sustancia tóxica, pero en ocasiones pierde su misión defensiva. El centro del vómito recibe estímulos aferentes diversos (vagales,

Correspondencia:

Miguel Martín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.
E-mail: mmartin@gaicam.org

simpáticos, laberínticos, corticales, de la zona gatillo quimiorreceptora del suelo del cuarto ventrículo, etc) y, cuando alcanza su umbral de excitación, desencadena la respuesta emética, consistente en náuseas, arcadas y vómitos. Las náuseas (que cursan con sialorrea, inversión del peristaltismo gastrointestinal, sudoración y taquicardia) suelen preceder a los vómitos. Los vómitos constituyen el correlato mecánico de la emesis y utilizan para su expresión la musculatura estriada respiratoria (diafragma y músculos respiratorios abdominales). Las arcadas son movimientos eyectivos abortivos que no se siguen de la expulsión del contenido gástrico.

Actualmente se considera que los receptores de serotonina del tipo 5-3 (5HT₃) son los más importantes mediadores de la emesis postquimioterapia. Estos receptores se hallan ubicados tanto en el tubo digestivo como en el sistema nervioso central. No obstante, otros receptores, como los dopaminérgicos D-2, los endorfinérgicos, los muscarínico-colinérgicos y otros, también podrían jugar un papel en la transmisión de los estímulos aferentes nerviosos del arco reflejo emético^(2,3). Recientemente, se ha implicado también a la sustancia P/neurokinina 1 en la transmisión de señales eméticas. La emesis retardada inducida por cisplatino podría tener un mecanismo patológico diferente y particular.

FACTORES PREDICTIVOS DE LA EMESIS INDUCIDA POR CITOTÓXICOS

La probabilidad de náuseas y vómitos y su intensidad están condicionados por factores ligados al tratamiento y otros ligados al propio paciente. Entre los primeros destaca la diferente capacidad emetizante de los citotóxicos, que es muy variable. El cisplatino es el fármaco más emetógeno, pero otros muchos fármacos, en especial cuando son usados en combinación, pueden inducir también una emesis severa. Entre ellos, se encuentran el DTIC, la actinomici-

na D, las nitrosoureas, la mecloretamina, el carboplatino, la ifosfamida, la ciclofosfamida, el ARA-C en altas dosis y las antraciclinas. Desde el punto de vista práctico, todos los enfermos sometidos a tratamiento con estos fármacos, solos o en combinación, deben recibir tratamiento antiemético preventivo. La necesidad de profilaxis antiemética en pacientes sometidos a tratamiento con fármacos menos emetógenos, como el 5-fluorouracilo, bleomicina, methotrexate, alcaloides de la vinca y derivados de la podofilotoxina es más dudosa. El tiempo de infusión del fármaco, su combinación con otros fármacos emetógenos y el fraccionamiento de la dosis total en varios días son también factores que condicionan la intensidad de la emesis.

La asociación MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) ha establecido una escala de emetogenicidad de citotóxicos⁽⁴⁾.

La intensidad de la emesis inducida por quimioterapia no depende sólo de la quimioterapia, sino también de factores asociados al propio paciente. Las mujeres vomitan más que los hombres y las personas abstemias más que las que ingieren regularmente cantidades importantes de alcohol. La emesis durante el embarazo y la tendencia a la cinetosis predicen también la intensidad de los vómitos postquimioterapia. Por último, los pacientes que han experimentado vómitos en un anterior régimen de quimioterapia son también propensos a desarrollar una emesis más intensa en los tratamientos siguientes.

TRATAMIENTO DE LA EMESIS POSTQUIMIOTERAPIA

La asociación MASCC ha establecido unas líneas maestras para el tratamiento de la emesis por quimioterapia, que pueden consultarse en su página web⁽⁴⁾. Estas líneas maestras reflejan el consenso general sobre el tratamiento antiemético de los miembros de un amplio panel de expertos en antieméticos. Asimismo, la American

Society of Clinical Oncology (ASCO) ha establecido su propia política de antieméticos, que coincide esencialmente con la del MASCC⁽⁵⁾.

La base fundamental del tratamiento de la emesis postquimioterapia es el tratamiento farmacológico.

Emesis inducida por cisplatino

A diferencia de otros citotóxicos emetógenos, el cisplatino es capaz de originar un cuadro emético bifásico, compuesto por una fase de emesis aguda (que se ha definido de forma relativamente artificial como aquella que aparece durante las primeras 24 horas tras la infusión del citotóxico) y una fase de emesis retardada (aquella que aparece en los días 2 a 5). Cuando se utiliza en dosis bajas (40-60 mg/m²), la emesis retardada inducida por cisplatino es poco frecuente, al contrario de lo que ocurre cuando las dosis ascienden a 100-120 mg/m².

La **emesis aguda** tras cisplatino se inicia tras un periodo de latencia corto (de 1 a 3 horas) y, en ausencia de una terapia antiemética efectiva, persiste durante 8-14 horas. Es una emesis usualmente intensa (mediana del número de episodios eméticos de 10-14) que afecta a la virtual totalidad de los pacientes. La asociación de adriamicina y/o ciclofosfamida potencia de forma notable la intensidad de la emesis inducida por cisplatino. El tratamiento profiláctico actualmente de elección en la emesis aguda inducida por cisplatino es una combinación de un agente antiserotoninérgico (ondansetrón en dosis única de 8-32 mg i.v. antes del cisplatino y luego 8 mg a las 8-12 horas, o bien granisetron 1-3 mg i.v. antes del cisplatino) y un corticosteroide (dexametasona 20 mg i.v. o metilprednisolona 250-500 mg i.v. antes del cisplatino).

Recientemente, el nuevo antiemético Aprepitant, antagonista de los receptores de neurokinina 1, se ha mostrado capaz de potenciar la acción de antiserotoninérgicos y corticoides, por lo que algunos autores recomiendan esta triple combinación para el control de los vómitos inducidos por quimioterapia

muy emetógena. La dosis usual de Aprepitant es de 125 mg oral antes de la quimioterapia (emesis aguda) y 80 mg diarios por dos días (emesis retardada). Este fármaco aun no ha sido comercializado en España.

La **emesis retardada** inducida por cisplatino (aquella que aparece en los días 2-5) no responde adecuadamente al tratamiento con antiserotoninérgicos, probablemente porque su mecanismo patogénico es diferente al de la fase aguda del cuadro emético. La emesis retardada es más insidiosa y menos intensa que la aguda, pero ocasiona importantes molestias a los enfermos y propicia la aparición de emesis anticipatoria en futuros ciclos de quimioterapia⁽⁶⁾. En el momento actual, la asociación de metoclopramida oral (20-30 mg cada 6 horas) y dexametasona oral (4-8 mg cada 8-12 horas con reducción progresiva a lo largo de los 5 días) ha obtenido buenos resultados en el control de la emesis retardada inducida por cisplatino. Asimismo, el ACTH (1-3 mg x 3-4 días) se ha mostrado eficaz para tratar este cuadro.

Emesis inducida por ciclofosfamida

La incidencia de emesis inducida por ciclofosfamida intravenosa varía entre 50-70% con dosis convencionales hasta 100% con dosis altas utilizadas como acondicionamiento para el trasplante de médula ósea. A diferencia del cisplatino, los vómitos inducidos por ciclofosfamida aparecen tardíamente (a las 6-12 horas de la administración del fármaco) y no presentan un patrón bifásico, aunque la fase inicial de emesis se prolonga ininterrumpidamente durante 18-24 horas o más⁽⁷⁾. A dosis convencionales, la ciclofosfamida es por sí misma un agente moderadamente emetógeno; no obstante, su habitual asociación con otros fármacos emetógenos, como las antraciclina, potencia notablemente la capacidad emetógena. Por ello, indicaremos específicamente las recomendaciones terapéuticas para los diferentes regímenes de combinaciones de ciclofosfamida, ya que son objeto de un manejo diferenciado.

El **CMF clásico** (estándar) asocia ciclofosfamida oral (días 1-14) y methotrexate y 5-fluorouracilo i.v. Este régimen no es a primera vista muy emetógeno, pero a la larga más del 60% de las pacientes que no reciben antieméticos presentan náuseas y/o vómitos, por lo que parece obligatoria alguna clase de terapia antiemética preventiva. Tanto ondansetrón (8 mg oral cada 8-12 horas por 14 días) como la combinación de metoclopramida 10 mg oral cada 8 horas durante el mismo periodo más dexametasona (10 mg i.v. antes de las dosis intravenosas de methotrexate y 5-fluorouracilo) se han mostrado eficaces en este cuadro emético, proporcionando protección completa a cerca de las 2/3 partes de las enfermas⁽⁸⁾.

El **CMF intravenoso** es una modificación del CMF clásico en la que se administran los tres fármacos en el día 1 por vía intravenosa. Como consecuencia, la emesis resultante es más frecuente (70-75% de los casos) e intensa en los primeros tres días que la observada con CMF clásico. Ondansetrón en monoterapia (8 mg cada 8-12 horas durante 3-4 días) es el fármaco más activo en este cuadro emético⁽⁹⁾.

Las **combinaciones de ciclofosfamida intravenosa y antraciclínas** (adriamicina o epirubicina), asociadas o no a 5-fluorouracilo (FAC, FEC, AC, EC) son mucho más emetógenas que el CMF, a causa de la contribución de las antraciclínas a la emesis. Los vómitos con estas combinaciones se inician tras cerca de 6 horas de periodo de latencia y afectan a más del 90% de las enfermas, en ausencia de tratamiento antiemético. Por ello, el uso de antiserotoninérgicos, asociados a corticosteroides, es obligado en estas pacientes. La asociación de ondansetrón (8 mg i.v. antes de la quimioterapia seguido de 8 mg oral cada 12 horas durante 3-5 días) más un corticoide (dexametasona 12 mg i.v. o metilprednisolona 250 mg i.v. antes de la quimioterapia) son el tratamiento profiláctico de elección, con el que cerca de las 2/3 partes de las pacientes pueden obtener protección completa.

Emesis inducida por carboplatino

Pese a ser considerado como un derivado del cisplatino mucho menos emetógeno que éste, el carboplatino induce vómitos en más del 80% de los pacientes⁽¹⁰⁾. Los vómitos inducidos por carboplatino tienen un patrón temporal más parecido al de la ciclofosfamida que al del propio cisplatino, ya que se inician tras un periodo de latencia próximo a las 6 horas y persisten durante 24 horas en muchos enfermos. Como en el caso de la ciclofosfamida, el diferenciar una emesis aguda y retardada en el caso del carboplatino no se sostiene por ninguna sugerencia clínica o experimental, ya que los vómitos de los días 2-5 responden a los antiserotoninérgicos tan bien como los vómitos de las primeras 24 horas, hecho que sugiere que estamos ante una emesis prolongada mediada por los receptores 5HT₃ más que ante una emesis bifásica.

El ondansetrón es un fármaco eficaz en la profilaxis de la emesis inducida por carboplatino, logrando la protección completa en cerca de las 2/3 partes de los enfermos⁽¹¹⁾. Es importante resaltar la necesidad de mantener el tratamiento antiemético con ondansetrón oral (8 mg cada 8-12 horas), o bien dexametasona oral (4 mg cada 12 horas), durante 3-5 días, para evitar un rebrote de la emesis tras una supresión precoz del antiemético. Una dosis intravenosa única de granisetron también se ha mostrado eficaz para prevenir completamente la emesis durante las primeras 24 horas en las 2/3 partes de los enfermos tratados con carboplatino. Sin embargo, la eficacia en los días subsiguientes sin granisetron no fue específicamente comunicada en los estudios realizados con este antiemético, siendo de esperar el mencionado rebrote de la emesis en ausencia de una continuidad de la terapia antiserotoninérgica. En las mujeres que reciben carboplatino y ciclofosfamida parece recomendable la asociación de ondansetrón y un corticosteroide, ya que la intensidad de la emesis es importante con esta combinación, por el sinergismo emetógeno y la mayor predisposición de las mujeres a presentar vómitos.

Emesis inducida por DTIC (dacarbazina)

La dacarbazina es un fármaco muy emetógeno, siendo su patrón emético agudo similar al del cisplatino (latencia de 1-3 horas, duración de la emesis de 6-10 horas). Sin embargo no se ha descrito una emesis retardada ni prolongada asociada al fármaco. Tanto las altas dosis de metoclopramida intravenosa (2 mg/kg i.v. antes de la quimioterapia y luego cada 2 horas por 4 dosis), como especialmente el ondansetrón y el granisetron, se han mostrado eficaces para inhibir la emesis en el 50-80% de los casos.

La metoclopramida, no obstante, plantea problemas de toxicidad acumulativa importante cuando se administra durante varios días seguidos (lo que usualmente es necesario ya que la dacarbazina se administra en muchos protocolos durante 3-5 días). Por ello, los antiserotoninérgicos probablemente asociados a un corticosteroide, parecen ser la mejor opción terapéutica para el control de la emesis inducida por dacarbazina.

Emesis inducida por ifosfamida

La ifosfamida, al ser utilizada rutinariamente en dosis relativamente altas, gracias al soporte con mesna, resulta ser aún más emetógena que su análogo ciclofosfamida. El patrón emético temporal de la ifosfamida no ha sido descrito con detalle, quizás porque el fármaco se utiliza a menudo durante 3-5 días consecutivos. No obstante, la latencia de la emesis parece ser similar a la observada con ciclofosfamida. Ondansetrón ha sido ensayado en la profilaxis de la emesis asociada a ifosfamida con excelentes resultados (control complejo en más de las 3/4 partes de los enfermos). La asociación de un corticosteroide debe considerarse en las mujeres o en caso de asociación de ifosfamida con otros fármacos emetógenos, como la adriamicina.

Emesis inducida por 5-fluorouracilo

El 5-fluorouracilo es un fármaco tradicionalmente considerado como poco eme-

tógeno. No obstante, los estudios controlados con placebo han demostrado que aparecen náuseas y vómitos, usualmente poco intensos, en cerca del 80% y 40% de los casos, respectivamente. Las fenotiazinas (proclorperazina, tietilperazina) han demostrado su utilidad en este cuadro emético, proporcionando protección completa al 75-80% de los pacientes⁽¹²⁾. Por ello, la decisión de instaurar terapia antiemética profiláctica con tietilperazina (6,5 mg oral cada 8 horas) desde el primer ciclo o bien reservar este tratamiento tan sólo para los pacientes que hayan tenido náuseas o vómitos en previos ciclos de 5-FU debe individualizarse de acuerdo con los factores pronóstico de cada paciente.

TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS EL FRACASO DE LA PRIMERA LÍNEA

Aún con el mejor de los tratamientos antieméticos profilácticos disponibles, un 30-40% de los pacientes sometidos a quimioterapia emetógena terminarán presentando emesis a lo largo del tratamiento.

Las recomendaciones para el manejo de estos enfermos tras el fracaso del tratamiento antiemético en un ciclo dado podrían ser las siguientes:

- A. Si el tratamiento antiemético ineficaz ha consistido en una fenotiazina, metoclopramida o un corticosteroide en monoterapia, administrar un antiserotoninérgico en el siguiente ciclo.
- B. Si el tratamiento antiemético ineficaz ha consistido en un antiserotoninérgico en monoterapia, asociar un corticosteroide al mismo en sucesivos ciclos.
- C. Si el tratamiento antiemético ineficaz ha consistido en la asociación de un antiserotoninérgico y un corticosteroide, asociar a ambos un antidopaminérgico en el siguiente ciclo (por ejemplo, tietilperazina 6,5 mg p.o. cada 8 horas o haloperidol 1 mg p.o. cada 8 horas), ya que

se ha comprobado el sinergismo entre estos fármacos. Otra opción atractiva, en particular para el control de la emesis prolongada es la adición de ACTH depot (Nuvachten depot 3 mg por vía intramuscular) el día 1 de la quimioterapia.

En el futuro, el Aprepitant será una opción a considerar en el tratamiento de rescate, pero por el momento no está disponible en nuestro país.

TRATAMIENTO DE LA EMESIS ANTICIPATORIA

Dado que la emesis postquimioterapia aparece sin excepción tras un período de latencia de 1-12 horas tras la administración de los citotóxicos, se define como emesis anticipatoria a aquella que ocurre antes o durante los momentos iniciales de la perfusión de la quimioterapia. La emesis anticipatoria tiene un mecanismo patógeno completamente diferente al de la emesis postquimioterapia, en el que los reflejos condicionados de tipo pavloviano juegan un papel central. La mejor forma de evitar la emesis anticipatoria es el logro de un control adecuado de la emesis postquimioterapia (incluidas las náuseas). No obstante, en caso de aparición, los tratamientos conductistas (de difícil aplicación en la práctica por el tiempo y el esfuerzo que exigen) y los agentes ansiolíticos/ antifóbicos (como el alprazolám o el lorazepám) utilizados desde 1-2 días antes de la administración de la quimioterapia pueden ser de utilidad. Por supuesto, ello no presupone la eliminación del tratamiento antiemético profiláctico rutinario, que continúa siendo obligatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin M. Myths and realities of antiemetic treatment. *Br J Cancer*. 1992;19 (Suppl): S46-50
2. Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: A double-blind

- multicenter randomized crossover study comparing ondansetrón and ondansetrón plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991, 9:675-8
3. Schmoll HJ. The role of ondansetrón in the treatment of emesis induced by non-cisplatin containing chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989, 25(Suppl. 1): S35-9.
4. Multinacional Association for Supportive Care in Cancer. <http://www.mascc.org>
5. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 9:2971-94
6. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, O'Connell JP et al. incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol*. 1985 Oct;3(10): 1379-84
7. Fetting JH, Grochow LB, Folstein MF, Ettinger DS, Colvin M. The course of nausea and vomiting after high-dose cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep*. 1982; 66(7):1487-93.
8. Marty M. A comparison of granisetron as a single agent with conventional combination antiemetic therapies in the treatment of cytostatic-induced emesis. *Eur J Cancer*. 1992;28A Suppl 1:S12-6.
9. Bonnetterre J, Chevallier B, Metz R, Fargeot P, Pujade-Lauraine E, et al. A randomized double-blind comparison of ondansetrón and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990, 8:1063-9.
10. Martin M, Diaz-Rubio E, Sanchez A, Almenarez J, Lopez-Vega JM. The natural course of emesis after carboplatin treatment. *Acta Oncol* 1990, 29:593-5.
11. Harvey VJ, Evans BD, Mitchell PL, Mak D, Neave LM, et al. Reduction of carboplatin induced emesis by ondansetrón. *Br J Cancer* 1991, 63:942-4.
12. Moertel CG, Reitemeier RJ, Gage RP. A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs, *JAMA* 1963, 186:116-8.