

NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA

Autor

Dr. Jorge L. Soriano García

Colaboradores

Dra. Mayté Lima Pérez, Dr. Joaquín González González,
Dra. Elia Nenínger Vinageras, Dr. Reimer Febles Cabrera,
Dr. José Carnot Uría, Dr. Jorge Muñio Perurena,
Dr. Raúl de Castro Arenas, Lic. Elizabeth Ugando García,
Lic. Ramón E. Ramírez Román, Lic. Laura Urbizo, Lic. Marta
González Dueñas, Lic. Magdalena Lorenzo Rodríguez,
Lic. Luis A. Fuente Crespo, Tec. Ana Artilles Morales

Servicio

Oncología Clínica

Participan

Oncología, Hematología, Psicología

INTRODUCCIÓN

La prevención y el control de la náusea y el vómito son pilares fundamentales en el tratamiento de los pacientes con cáncer ya que pueden dar lugar a trastornos metabólicos, depleción nutritiva y anorexia, deterioro del estado general (tanto mental como físico) del paciente, desgarros esofágicos, dehiscencia de alguna herida, interrupción del tratamiento antineoplásico potencialmente útil y curativo y disminución de la capacidad funcional.

A pesar de los avances en el manejo farmacológico y no farmacológico, las náuseas y el vómito 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 aumenta considerablemente la calidad de vida de los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica.

La emesis aguda posterior a la quimioterapia comienza con la liberación de neurotransmisores por células susceptibles a la presencia de sustancias tóxicas en la sangre o en el fluido cerebroespinal. Las células del área postrema en la zona gatillo y las células enterocromafines en el interior de la mucosa intestinal están implicadas en el inicio y la propagación de estímulos aferentes que finalmente converge en las estructuras centrales correspondientes al centro del vómito.

El efecto de los agentes antieméticos se produce por bloqueo de estos receptores y de otros tales como la 5-HT₃ (serotonina), ya que es posible que los agentes quimioterápicos ocasionen la liberación de 5-HT (serotonina), la cual al interactuar con los receptores 5-HT₃ será la responsable de originar el impulso al centro del vómito, vía nervio vago (mecanismo periférico) o bien en forma directa estimulando el centro del vómito y/o zona gatillo (mecanismo central).

OBJETIVOS

Principal

- Prevenir las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) con la mayor eficacia posible.

Secundarios

- Minimizar el impacto sobre la calidad de vida de NVIQ.
- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Reducir hospitalización, tiempo en cuidados ambulatorios y el uso global de recursos de salud y costos asociados.

DESARROLLO

Universo

Pacientes con cáncer que requieran tratamientos con quimioterapia.

Procedencia de los pacientes

Pacientes con cáncer que acuden a las unidades de tratamiento ambulatorial de citostáticos y las salas de hospitalización de oncología y hematología.

Criterios de admisibilidad

Todo paciente con diagnóstico de cáncer que se atienda en las unidades anteriormente mencionadas y que requieran tratamiento con fármacos antineoplásicos.

Se deberán *descartar* la presencia de enfermedades o factores asociados como:

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

Criterios diagnósticos

Definiciones

- **Náusea:** fenómeno subjetivo de una sensación oscilatoria desagradable que se presenta en la parte posterior de la cavidad bucal y/o del epigastrio que puede o no culminar en el vómito.

- **Vómito:** expulsión violenta del contenido gástrico, duodenal o yeyunal a través de la cavidad bucal.
- **Arcada:** son movimientos gástricos y esofágicos para vomitar sin expulsión del vómito y se refiere también como "vómito seco".

Clasificaciones

- **Náuseas y vómitos anticipatorios:** son una respuesta condicionada clásica que ocurre horas o días previos a la administración de quimioterapia. 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.
- **Náuseas y vómitos agudos:** en las primeras 24 horas de administrado el fármaco.
- **Náusea y vómito retardados:** arbitrariamente definida como la emesis que ocurre a partir de las 24 horas de administrado el fármaco y puede persistir por varios días.

Tratamiento

Estrategia general

Se identificará el potencial emetógeno del esquema a emplear, para ello deberán seguir los siguientes pasos:

- Identificar el agente más emetógeno (Ver Anexo 1) y se determinará el índice base
- Cada fármaco de nivel 3 o 4 (en la combinación) añadirá 1 punto al índice base.
- Cualquier número de fármacos de nivel 2 (en la combinación), añadirán un punto al índice base
- Cualquier fármaco de nivel 1 (en la combinación), no añade ningún punto
- La suma de todos los puntos al índice base arrojará un índice de emetogenicidad acumulativa para la combinación de fármacos
- Deberá hacerse por los días de duración del esquema. Ejemplo:

Esquema quimio terapia	Nivel de emetogenicidad por fármaco	Índice de emetogenicidad acumulativa	Frecuencia de emesis predecida
BEP (ciclos cada 3 semanas)			
Cisplatino , 20 mg/m ² /d EV, días 1 al 5	4 (índice base)	4+1= 5 (días 1-5)	>90 % (días 1-5)
Etopósido : 100 mg/m ² /d EV, días 1 al 5	2 (añadir 1)		
Bleomicina , 30 mg/m ² /d EV, días 1, 8, 15	1	1 (días 8, 15)	< 10 % (días 8,15)

De acuerdo al potencial emetógeno del esquema de quimioterapia por días se seleccionará la combinación de antieméticos apropiada para la prevención de la emesis aguda y retardada (Tabla 1)

Tabla 1. Lineamientos generales para la prevención de la emesis.

<i>Quimioterapia</i>	<i>Antieméticos</i>	<i>Nivel evidencia</i>
Altas dosis de Cisplatino ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$) o nivel 5 en general		
Emesis aguda	• Antagonista de 5-HT ₃ +dexametasona *	I, A
Emesis retardada	• Opción: metoclopramida + dexametasona • Opción 2: antagonista 5-HT ₃ + dexametasona	II, B
Quimioterapia con alto-moderadamente alto poder de emetogenicidad o niveles 3-4		
Emesis aguda	• Antagonista de 5-HT ₃ +dexametasona	I,A
Emesis retardada	• Dexametasona • Metoclopramida + dexametasona	II,A III,B
CMF:ciclofosfamida v/o	• Metoclopramida + dexametasona • Antagonista del 5-HT ₃	III,B
Quimioterapia con moderado-bajo poder de emetogenicidad niveles 1-2		
Emesis aguda o retarda	• Solo como terapia de rescate	V,D

(*) Opcional: El aprepitant (125 mg) oral está bajo investigación clínica.

- La selección del antagonista del receptor 5-HT₃ (ARS) se basará en las posibles toxicidades o efectos colaterales, así como en los costos de los mismos. Es necesario señalar que a dosis equivalentes, los antagonistas del receptor 5-HT₃ tienen seguridad y eficacia similares y pueden ser intercambiables basado en: disponibilidad, conveniencias, y costos (NE-I,A). Los agentes orales son tan efectivos y seguros que los agentes intravenosos (NE-I,A) (Ver tablas 2, 3 y 4)
- Los antieméticos deben ser administrados profilácticamente 30-60 minutos antes de la quimioterapia. Para uso habitual, se prefiere la utilización de fármacos orales (NE-IA). Si el paciente presenta náusea y/o vómito, se deberán administrar los fármacos por vía IV.

Tabla 2. Dosis, vía y modo de administración del ARS en la prevención de la emesis aguda por *cis*-platino

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis diaria</i>	<i>Modo administración</i>	<i>Vía</i>	<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Nivel de la recomendación</i>
Ondansetron	8 mg	Dosis única	EV	I	A
	24 mg	Dosis única	Oral	II	B
Granisetron	1 mg	Dosis única	EV	I	A
	2 mg	Dosis única	Oral	II	B

Tabla 3. Dosis y modo de administración del ARS por vía oral en la prevención de la emesis aguda por quimioterapia de alto y moderado poder de emetogenicidad

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis diaria</i>	<i>Modo de administración</i>	<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Nivel recomendación</i>
Ondansetron	16-24 mg	2-3 v/día	I	A
Granisetron	2 mg	1-2 v/día	I	A

ND: No disponible por datos insuficientes.

Tabla 4. Dosis y Modo de administración de los antieméticos (No ARS) en la prevención de la emesis por quimioterapia.

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis (mg)</i>	<i>Modo y vía de administración</i>
<i>Antagonistas de dopamina</i> • Metoclopramida	20–30	3-4 v/día (oral)
<i>Corticosteroides</i> • Dexametasona • Dexametasona • Prednisolona • Metilprednisolona	16-20 ¹ 4-8 100–150 100	1 v/día (IV) 2 v/día (oral)
<i>Otros</i> • 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

Situaciones específicas

<i>Condición específica</i>	<i>Antieméticos</i>	<i>Nivel evidencia</i>
<i>Dosis bajas y repetidas de cisplatino</i>	• Antagonista del 5HT ₃ +dexametasona	II, A
<i>Altas dosis de quimioterapia</i>	• Antagonista del 5HT ₃ + dexametasona • Antagonista del 5HT ₃ +dexametasona + altas dosis de antidopaminérgicos	II, B III,C
<i>Emesis anticipatoria</i>	• Reconsiderar tratamiento antiemético inicial impuesto (Ver más abajo) • Lorazepam o fármacos similares • Técnicas de desensibilización • Hipnosis	V,D

Rescate la falla de la terapia antiemética*

- 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 considerarse lo siguiente:
 - ⊕ Si es de nivel II, añadir un antagonista del receptor 5-HT₃
 - ⊕ Si es de nivel III-IV, descartar emesis anticipatoria y añadir benzodiazepinas. De no controlarse, deberán descartarse otras etiologías y podrá añadirse altas dosis de metoclopramida más difenhidramina con o sin alguna fenotiazina (NE: V,D)
- 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, podrá utilizarse granisetron más corticosteroides (NE: II,B)

(*) Falla: ≥ 4 vómitos con o sin náuseas

Criterios de respuesta para evaluar la terapia antiemética

- Respuesta completa: ningún vómito ni náuseas o ningún vómito y solo náuseas leves.
- Respuesta mayor: un episodio emético o ningún vómito pero náuseas moderadas o graves.
- Respuesta menor: dos o cuatro episodios eméticos.
- Fallo: más de cuatro vómitos.
- Episodio emético: un vómito o una arcada.
- Eficacia mayor: respuesta completa y respuesta mayor combinada.

EVALUACIÓN Y CONTROL

<i>Indicadores de estructura y procesos</i>	<i>Excelente%</i>	<i>Bueno</i>	<i>Deficiente</i>
% pacientes incluidos en Protocolo de prevención	> 95	85-90	<85
% pacientes con complicaciones secundarias a vómitos inducidos por QT(*)	< 3	< 10	> 10
<i>Indicadores de Resultados</i>	<i>Excelente%</i>	<i>Bueno</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Náuseas y vómitos anticipatorios (NVA)</i>			
Incidencia de NA (Nº pacientes con NA/ Nº pacientes que reciben quimioterapia)	<20	20-30	> 30
Incidencia de VA (Nº pacientes con VA/ Nº pacientes que reciben quimioterapia)	<10	10-15	>15
Incidencia de NA en Protocolo de trata-	<40	40-60	> 60

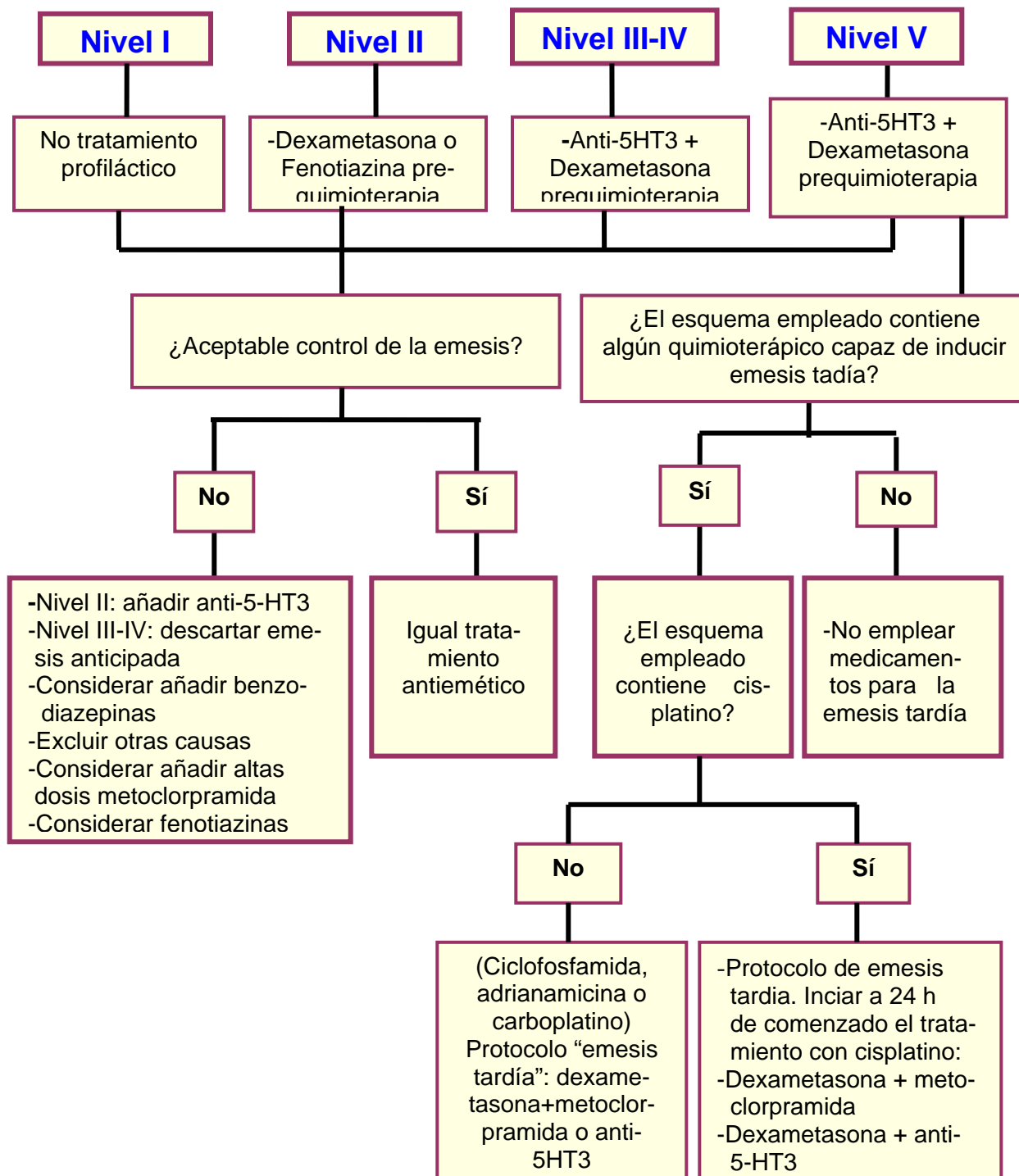
miento (Nº pacientes con NA/ Nº pacientes que reciben tratamiento para NVA)			
Incidencia de VA en Protocolo de tratamiento (Nº pacientes con VA/Nº pacientes que reciben tratamiento para NVA)	<20	20-40	>40
Emesis aguda			
% respuesta completa en pacientes que reciben QTP altamente emetógena	>80	60-80	<60
% respuesta completa pacientes que reciben QTP moderadamente emetógenos	>90	80-90	<80
Emesis retardada			
% respuesta completa en pacientes que reciben QTP altamente emetógena	>70	50-70	<50
% respuesta completa en pacientes que reciben QTP moderadamente emetóg	>80	70-80	<70

(*) Complicaciones: pacientes que están comprendidos en las categorías 3 y 4 de la clasificación de reacciones adversas de la CTC-NCI Versión 3.0 (Ver Anexo 2)

Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios de los tratamientos con quimioterapia, haciendo énfasis en éste en particular.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica antiemética por fallo o resistencia a las manipulaciones anteriormente indicadas.
- No se realizará un consentimiento informado por escrito para este tipo de efecto colateral, sino formará parte del consentimiento informado general para cualquier tratamiento con quimioterapia (Ver Anexo).
- Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

ALGORITMO TERAPÉUTICO GENERAL



ANEXO 1

Potencial emetógeno de los fármacos antineoplásicos

Potencial emetógeno	Nivel 5 (muy alto)	Incidencia de emesis² >90%
Medicamentos¹		
Carmustine (>250 mg/m ²)	Dacarbazina (DTIC)	
Cisplatino (>50 mg/m ²)	Mecloretamina	
Ciclofosfamida (>1500 mg/m ²)		
Potencial emetógeno	Nivel 4 (alto)	Incidencia de emesis² 60-90%
Carboplatino	Doxorrubicina (>60 mg/m ²)	
Carmustine (250 mg/m ²)	Irinotecan	
Cisplatino (<50 mg/m ²)	Methotrexate (>1000 mg/m ²)	
Ciclofosfamida (>750– <1500 mg/m ²)	Mitoxantrona (>15 mg/m ²)	
Citarabina (>1000 mg/m ²)	Procarbazina (oral)	
Dactinomicina (>1.5 mg/m ²)		
Potencial emetógeno	Nivel 3 (moderado)	Incidencia de emesis² 30-60%
Ciclofosfamida (<750 mg/m ²)	Epirubicina (<90 mg/m ²)	
Ciclofosfamida (oral, días consecutivos)	Idarrubicina	
Dactinomicina (<1.5 mg/m ²)	Ifosfamida	
Daunorrubicina	Methotrexate (>250–<1000 mg/m ²)	
Doxorrubicina (20–60 mg/m ²)	Mitoxantrone (<15 mg/m ²)	
Potencial emetógeno	Nivel 2 (bajo)	Incidencia de emesis² 10-30%
Asparaginasa	Fluorouracilo (>1000 mg/m ²)	
Citarabina (<1000 mg/m ²)	Gemcitabina	
Docetaxel	Methotrexate (>50–<250 mg/m ²)	
Doxorrubicina (<20 mg/m ²)	Mitomicina	
Doxorrubicina liposomal	Pacilitaxel	
Etopósido	Topotecan	
Potencial emetógeno	Nivel 1 (muy bajo)	Incidencia de emesis² <10%
Bleomicina	Methotrexate (<50 mg/m ²)	
Busulfan	Vinblastina	
Clorambucil/Melfalan/Mercaptopurina (oral)	Vincristina	
Fludarabina	Vinorelbina	
Hidroxiurea		

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.

Bibliografía

1. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9: 811.
2. Chawla 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: 2290-2300.
3. Roila F, Basurto C, Bosnjak S, et al. Optimal dose of dexamethasone in preventing acute emesis induced by highly-moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, dose-finding study. *Proc. ASCO* 2003; 22: 729 (abstr. 2930).
4. 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.
5. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cáncer* 2003; 97: 3090-8.
6. ASHP. Therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery [see comments]. *Am J Health Syst Pharm* 56:729–764, 1999. Comment in: *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:728.
7. Gandara DR, Roila F, Warr D, et al. Consensus proposal for 5HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy: dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 1998; 6:237–243.
8. Recommendations ESMO for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. (<http://www.esmo.org>) Accessed: June15, 2004.
9. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: The importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003; 8:187–198.
10. Soriano J. Náuseas y Vómitos. En: Soriano J, Galán Y, Guerra –Yi M (eds). Guía recomendaciones. Diagnóstico y tratamiento en cáncer. SOCECAR 2004; 29-32.