



Guía de
Profilaxis

ANTIEMÉTICA

Guía clínica OncoSur de
Profilaxis
ANTIEMÉTICA



Guía OncoSur de profilaxis antiemética

© 2012 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2012
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-695-3697-1

DL: M-28850-2012

PARTICIPANTES

Coordinador y Editor de la guía:

Dr. Carlos Jara Sánchez

Jefe del Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Dra. Cristina Grávalos Castro

Médico Adjunto, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Autores:

Dra. Susana Hernando Polo

Médico Adjunto, Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Dr. Diego Malón Giménez

Médico Adjunto Unidad de Onco-Hematología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Coordinadora científica de las guías OncoSur:

Dra. Cristina Grávalos Castro

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Coordinadora técnica de las guías OncoSur:

María Eugenia López Muñoz

Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. TIPOS DE EMESIS.....	2
3. CLASIFICACIÓN DE LOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN SU EMETOGENICIDAD. MENCIÓN DE LOS ESQUEMAS DE USO HABITUAL.....	3
3.1. Esquemas de uso común en Oncología Médica, clasificados por su potencial emetógeno.....	3
4. FISIOPATOLOGÍA DEL VÓMITO	6
5. MECANISMO DE ACCIÓN DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS.....	8
5.1. Antagonistas del receptor neuroquinina I	8
5.2. Corticoides:	9
5.3. Antagonistas del receptor de serotonina (5-HT ₃):.....	9
5.3.1. De primera generación.....	10
5.3.2. De segunda generación.....	10
5.3.3. Coadyuvantes	11
6. ESTRATEGIA DE PROFILAXIS ONCOSUR PARA ESQUEMAS ALTAMENTE EMETÓGENOS.....	12
6.1. Triple terapia antiemética.....	12
7. ESTRATEGIA DE PROFILAXIS ONCOSUR PARA ESQUEMAS MODERADAMENTE EMETÓGENOS.....	14
7.1. Triple terapia antiemética para esquema moderadamente emetógeno: AC.....	14
7.2. Doble terapia antiemética para esquema moderadamente emetógeno diferente de esquema AC.....	15
8. PROFILAXIS SECUNDARIA EN LA EMESIS REFRACTARIA.....	18
9. ESTRATEGIA DE PROFILAXIS ONCOSUR PARA ESQUEMAS ESCASAMENTE EMETÓGENOS.....	19

10. COMPARACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS DE MANEJO ANTIEMÉTICO	20
10.1. Recomendaciones en alto riesgo emetógeno:	
comparativa de guías clínicas	20
10.1.1. Antagonistas receptor neuroquinina- I:	21
10.1.2. Corticoides:	22
10.1.3. Antagonistas receptor serotoninérgico	22
10.1.4. Coadyuvantes:	23
10.2. Recomendaciones en moderado riesgo emetógeno:	
comparativa de guías clínicas	24
10.3. Recomendaciones en bajo y mínimo riesgo emetógeno:	
comparativa de guías clínicas	24
10.4. Recomendaciones en situaciones especiales:	
comparativa de guías clínicas	24
10.4.1. Quimioterapia administrada en varios días	24
10.4.2. Emesis postradioterapia	25
10.4.3. Emesis en niños	25
10.4.4. Emesis refractaria y anticipatoria	25
11. MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES	26
11.1. Emesis anticipatoria	26
11.2. Rescate de emesis irruptiva	26
11.3. Quimioterapia en días consecutivos	27
11.4. Emesis inducida por agentes orales	28
11.5. Dosis de dexametasona	28
11.6. Interacciones farmacológicas con aprepitant en CYP-450, listado de fármacos, tiempos de coagulación, contraceptivos (información de ficha técnica de aprepitant)	29
12. ESTRATEGIAS PARA CONTENDER CON LAS DIFICULTADES DEL PERSONAL SANITARIO CON LA APLICACIÓN DE LAS GUÍAS DE ANTIEMÉTICOS	32
BIBLIOGRAFÍA	33

1. INTRODUCCIÓN

La emesis es el resultado de una acción coordinada entre el cerebro, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y los músculos abdominales, mediante la cual es expulsado el contenido gastrointestinal.

Incluye tanto la sensación nauseosa como el vómito y se gradúa según la escala de toxicidad del NCI CTCAE v 4,03 (1).

La emesis es uno de los efectos más frecuentemente asociados a la administración de quimioterapia (2). Esta toxicidad puede impactar de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes oncológicos y es una causa común de abandono del tratamiento, por lo que su prevención resulta fundamental para el tratamiento oncológico (3).

No obstante, las causas de vómitos y/o náuseas en pacientes oncológicos pueden ser múltiples, tales como cirugías, tratamientos con RT y alteraciones metabólicas, circunstancias que siempre deben estar presentes en nuestro diagnóstico diferencial de la emesis (2, 4, 5).

Hoy en día, los avances en el manejo de esta toxicidad nos permiten un adecuado control en más del 90% de los casos (3). A continuación se revisa la evidencia disponible al respecto y las recomendaciones de tratamiento profiláctico de las náuseas y vómitos inducidos por el tratamiento quimioterápico, según el potencial emetógeno de los diferentes esquemas empleados (6).

2. TIPOS DE EMESIS

Se definen tres tipos de emesis, según su momento de aparición respecto a la administración de quimioterapia: la emesis aguda, la emesis retardada y la anticipatoria (4, 5, 7, 8).

La **emesis aguda** es la que se produce en las primeras 24 horas tras la administración de un esquema de quimioterapia, comenzando habitualmente una o dos horas después. Los avances más recientes en el tratamiento antiemético han conseguido un aceptable control de la emesis aguda en la gran mayoría de los pacientes. Para ello, la medicación antiemética se administra entre 30 y 60 minutos antes de la quimioterapia, según su vía de administración (9).

La **emesis retardada** es la que se produce a partir de las primeras 24 horas postquimioterapia, incluyendo habitualmente un periodo de 120 horas (5 días). En este campo, el control conseguido es inferior al que se describe para la emesis aguda (10).

La **emesis anticipatoria** es la que ocurre antes del tratamiento de quimioterapia, en personas que han presentado náuseas y/o vómitos en los ciclos previos. Se relaciona con la presencia de ansiedad desencadenada por una experiencia previa negativa y se previene con tratamientos ansiolíticos y técnicas de relajación (7).

El objetivo de la terapia profiláctica antiemética es la prevención completa de los tres tipos de emesis descritos en la mayoría de las personas que reciben quimioterapia.

Los diferentes quimioterápicos y sus combinaciones más habituales están clasificados de acuerdo a su potencial emetógeno (ver apartado siguiente). La profilaxis antiemética debe ajustarse al potencial emetógeno de cada esquema. Además, las características individuales que predisponen a un mayor riesgo de emesis deben ser tenidas en cuenta y pueden requerir un mayor esfuerzo preventivo. De esta forma, un mal control, a pesar de un tratamiento antiemético adecuado, requiere un esquema antiemético superior para los siguientes ciclos (profilaxis secundaria).

3. CLASIFICACIÓN DE LOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN SU EMETOGENICIDAD. MENCIÓN DE LOS ESQUEMAS DE USO HABITUAL

Los esquemas de quimioterapia se clasifican en cuatro tipos, desde el punto de vista de su potencial emetógeno (5, 4, 9) (tablas I y II):

- **Altamente emetógenos:** producen náuseas y/o vómitos en más del 90% de las personas que reciben dicho tratamiento. Requieren profilaxis tanto de la emesis aguda como de la retardada (I I).
- **Moderadamente emetógenos:** producen náuseas y/o vómitos entre el 90 y el 30% de las personas que reciben dicho tratamiento. Requieren igualmente profilaxis de la emesis aguda y la retardada
- **Bajo poder emetógeno:** producen náuseas y/o vómitos entre el 30 y el 10% de las personas que reciben dicho tratamiento. Requieren profilaxis primaria únicamente de la emesis aguda.
- **Mínimo poder emetógeno:** producen náuseas y/o vómitos en menos del 10% de las personas que reciben dicho tratamiento. No requieren profilaxis antiemética primaria.

3.1. ESQUEMAS DE USO COMÚN EN ONCOLOGÍA MÉDICA, CLASIFICADOS POR SU POTENCIAL EMETÓGENO

Cuando los fármacos citostáticos no se administran en monoterapia, el poder emetógeno de la combinación es, al menos, del fármaco individual de mayor grado de emetogenicidad. En la tabla III se muestra una relación de los principales esquemas de quimioterapia de acuerdo a su poder emetógeno.

Tabla I
CLASIFICACIÓN AGENTES QUIMIOTERÁPICOS ENDOVENOSOS SEGÚN SU POTENCIAL EMETÓGENO

Alto >90%	Moderado 30-90%	Bajo 10-30%	Muy bajo <10%
Cisplatino Ciclofosfamida (>1,5 g/m ²) Carmustina Actinomicina Dacarbazina Estreptozotocina Mecloretamina	Adriamicina Ara-C (>1 g/m ²) Carboplatino Oxaliplatino Ciclofosfamida (<1,5 g/m ²) Ifosfamida Daunorubicina Epirubicina Irinotecán Metotrexato (250 mg/m ²) Melfalán Cabacitaxel IFN-alfa >10 millones UI/m ²	Ara-C (<1 g/m ²) Cetuximab Panitumumab Doxorubicina lip Etopósido 5-FU Gemcitabina Metotrexato (>50 y <250 mg/m ²) Pemetrexed Mitoxantrona Taxanos Topotecán Trastuzumab Eribulina Ixabepilona IFN-alfa >5 y <10 millones UI/m ²	Bevacizumab Bleomicina Busulfán Clorambucil Fludarabina Rituximab Vinblastina Vincristina Vinorelbina Ipilimumab

Tabla II
CLASIFICACIÓN AGENTES ORALES UTILIZADOS EN ONCOLOGÍA SEGÚN POTENCIAL EMETÓGENO

Alto >90%	Moderado 30-90%	Bajo 10-30%	Muy bajo <10%
Hexametilmelamina Procabazina	Imatinib Temozolamida Crizotinib Ciclofosfamida Lomustina Topotecán Vandetanib Vinorelbina Etopósido oral	Capecitabina Dasatinib Estramustina Etopósido Everolimus Fludarabina Lapatinib Nitotinib Pazopanib Sunitinib Talidomida Vemurafenib Vorinostat	Erlotinib Gefitinib Hidroxiurea Melfalán Metotrexato Sorafenib

3. Clasificación de los esquemas de quimioterapia según su emetogenicidad.
Mención de los esquemas de uso habitual

Tabla III
CLASIFICACIÓN DE PRINCIPALES ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS
UTILIZADOS EN ONCOLOGÍA SEGÚN POTENCIAL EMETÓGENO

	Alto	Moderado	Bajo
Esquemas con cisplatino	X		
Estreptozotocina	X		
Carboplatino + taxano cada 3 semanas*	X		
Paclitaxel, adriamicina + ciclofosfamida	X		
Carboplatino + taxano semanal*		X	
FOLFOX, XELOX FOLFIRI, CPT-II (± cetuximab o bevacizumab)		X	
Adriamicina + ciclofosfamida		X	
Docetaxel		X	
Carboplatino + quimioterapia no taxano Pemetrexed		X	
Taxano VNR			

*Docetaxel o Paclitaxel

4. FISIOPATOLOGÍA DEL VÓMITO

Existen múltiples factores etiológicos implicados en la inducción de emesis en el paciente oncológico. Uno de los más frecuentes es el farmacológico (7).

El centro del vómito, localizado a nivel medular, coordina la náusea y el vómito, para ello, recibe estímulos aferentes de múltiples localizaciones corporales (sistema parasimpático gastrointestinal, el sistema laberíntico, la corteza cerebral y la zona *gatillo* quimiorreceptora o zona postrema). Una vez estimulado, el centro del vómito origina estímulos eferentes que afectan a la zona faríngea, gastrointestinal y musculatura abdominal, coordinando así la producción del vómito.

En la emesis inducida por quimioterapia, los estímulos aferentes más implicados son los originados en la zona *gatillo* quimiorreceptora y en el sistema parasimpático gastrointestinal.

La zona *gatillo* quimiorreceptora (*Trigger Zone Chemoreceptor*), o zona postrema, está localizada en el cuarto ventrículo y es estimulada por agentes farmacológicos gracias a la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en esta localización.

A nivel gastrointestinal, las células enterocromafines, localizadas en la cercanía de las terminaciones nerviosas parasimpáticas o vagales, secretan serotonina. Este neurotransmisor regula la motilidad y secreción intestinal. Su unión al receptor del sistema parasimpático estimula el centro del vómito.

Los principales neurotransmisores implicados en la emesis son la serotonina (5-HT3) y la dopamina, ambos localizados tanto a nivel gastrointestinal como en la zona *gatillo* central (10). Son responsables en gran medida de la emesis aguda. A nivel central, otro neurotransmisor, la sustancia P, se une al receptor neuroquinina-1 (NK-1) y es el principal responsable de la emesis retardada (3, 12).

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y neurotransmisores implicados en la emesis postquimioterapia. Secundariamente se han ido desarrollando fármacos que antagonizan o impiden la unión a su receptor de dichos neurotransmisores, mejorando de forma significativa el control de la emesis inducida por quimioterapia. Así, se han diseñado fármacos con diferente mecanismo de actuación:

- De acción periférica, como los fármacos antidopaminérgicos: metoclopramida y domperidona como agentes más destacados (10, 13).
- De acción central, antagonistas del receptor serotoninérgico ("setrones"): ondansetrón, granisetrón, dolasetrón, tropisetron y palonosetrón.
- De acción central, antagonistas de los receptores neuroquinina-1: aprepitant y fosaprepitant (6, 14).

5. MECANISMO DE ACCIÓN DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

5.1. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NEUROQUININA-I

Bloquea la unión de este receptor a la sustancia P (neurotransmisor implicado en la emesis central y periférica, y responsable en gran medida de la emesis aguda y retardada postquimioterapia) (15, 16).

Los únicos antagonistas neuroquinina-I comercializados son el aprepitant y un profármaco del mismo de administración endovenosa, el fosaprepitant. El primero, con amplia experiencia clínica y evidencia científica que respalda su eficacia antiemética en regímenes de alto y moderado poder emetógeno. El fosaprepitant cuenta con ensayos de no inferioridad frente al aprepitant (16).

El aprepitant se administra en pauta de tres días (125 mg día 1 y 80 mg días 2 y 3).

El fosaprepitant, con dos posibles esquemas de administración:

- Pauta de un día: dosis única de 150 mg intravenoso media hora antes de la quimioterapia.
- Pauta de tres días: combinando dosis única de fosaprepitant (115 mg intravenoso media hora antes de la quimioterapia) con aprepitant 80 mg oral en los días 2 y 3. El fosaprepitant de 115 mg no está comercializado en España (tabla IV).

Los esquemas de tres días (con aprepitant y fosaprepitant) interaccionan en mayor grado con la dexametasona que los esquemas unidía. En los primeros, el aprepitant y el fosaprepitant actúan como inductores enzimáticos, aumentando así la concentración plasmática de la dexame-

Tabla IV
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NEUROQUININA-1: DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

	Aprepitant	Fosaprepitant
Día 1	125 mg vía oral (60 min antes de la quimioterapia)	150 mg intravenoso (30 min antes de la quimioterapia)
Días 2 y 3	80 mg vía oral	-

tasona; por este motivo, en la pauta de un solo día (fosaprepitant 150 mg) la dosis de dexametasona en días 2 y 3 debe ser el doble que en las otras. En España y la Unión Europea únicamente se ha aprobado el fosaprepitant en dosis única de 150 mg (17).

5.2. CORTICOIDES

Mecanismo de acción antiemético desconocido, pero con amplia evidencia científica que justifica su uso. Los diferentes corticoides comercializados tienen una eficacia similar si se comparan a dosis equivalentes. Se recomienda la dexametasona por ser el corticoide que cuenta con mayor experiencia clínica y por su práctica ausencia de efecto mineralocorticoide. Biodisponibilidad oral cercana al 100%, por lo que la dosis no varía en función de la vía de administración.

5.3. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA (5-HT₃)

También conocidos como “setrones”. Todos los fármacos de este grupo han demostrado igual eficacia y seguridad a dosis equivalentes (7); la combinación con corticoides aumenta significativamente la eficacia de todos ellos (tabla IV). Hay dos subgrupos:

5.3.1. De primera generación

Ondansetrón, granisetrón, dolasetrón y tropisetrón. Todos ellos con posibilidad de administración por vía oral e intravenosa con dosis ajustada según cada fármaco (tabla V). Perfil de seguridad similar excepto para dolasetrón, con potencial arritmogénico, especialmente en su formulación endovenosa, lo que ha llevado a recomendar su administración únicamente por vía oral.

5.3.2. De segunda generación

Palonosetrón, de administración intravenosa en dosis única. Tiene una vida media más prolongada (40 h) y mayor afinidad por el receptor serotoninérgico. Existen varios ensayos de fase III diseñados para demostrar no inferioridad, que comparan el palonosetrón con los antagonistas serotoninérgicos de primera generación. En todos ellos se cumple el objetivo de no inferioridad, detectándose una tendencia más favorable hacia el palonosetrón, pero sin significación estadística. Como agente único, el palonosetrón es superior a los de primera generación. Su combinación con aprepitant y corticoides resulta eficaz en el control de la emesis con esquemas de quimioterapia altamente emetógenos (18-23).

Tabla V
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA: DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

	Dosis oral	Dosis intravenosa
Ondansetrón	24-32 mg	8-16 mg
Granisetrón	2 mg	1 mg
Dolasetrón*	100 mg	-
Tropisetrón	5 mg	5 mg
Palonosetrón	-	0,25 mg

*Dolasetrón contraindicado en caso de cardiopatía, alteraciones hidroelectrolíticas o electrocardiográficas.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen el palonosetrón con los antagonistas del receptor neuroquinina-1, por lo que el palonosetrón no debe sustituir a éstos en la triple terapia antiemética.

5.3.3. Coadyuvantes

Su asociación a la triple terapia puede mejorar los resultados de la misma, aunque en general las evidencias a su favor no son claramente contrastadas. En este apartado se incluyen diversos tipos de fármacos (5, 4).

- *Inhibidores de la bomba de protones*: mejoran la dispepsia y epigastralgia secundaria a gastritis.
- *Benzodiacepinas*: lorazepam o alprazolam previo a la quimioterapia; especialmente para prevenir o tratar la emesis anticipatoria.
- *Metoclopramida* a dosis altas.
- *Otros*: haloperidol, olanzapina.

6. ESTRATEGIA DE PROFILAXIS ONCOSUR PARA ESQUEMAS ALTAMENTE EMETÓGENOS

Se consideran esquemas altamente emetógenos aquellos que producen emesis en más del 90% de los casos. Como profilaxis antiemética se requiere la combinación de los tres tipos de fármacos más eficaces de los que disponemos en la actualidad (4, 5, 8, 24, 25).

6.1. TRIPLE TERAPIA ANTIEMÉTICA (tablas VI y VII)

Día 1 (administración previa a la quimioterapia).

- *Antagonista neuroquinina-1*: aprepitant 125 mg vía oral (tabla III) o fosaprepitant 150 mg intravenoso (tabla IV). Las dos pautas son igual de eficaces.
- *Antagonista receptor serotoninérgico*: palonosetrón 0,25 mg intravenoso, ondansetrón 16-24 mg vía oral/ 8-16 mg intravenoso, granisetron 2 mg vo/1 mg intravenoso o dolasetron 100 mg vía oral*.
- *Corticoides*: dexametasona 12 mg vía oral/intravenosa. La dosis será de 20 mg en caso de no disponer de antagonista neuroquinina-1.
- *Pueden asociarse coadyuvantes* para reforzar la eficacia de la triple terapia: lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia. Metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

Días 2, 3 y 4:

- *Antagonista neuroquinina-1*: aprepitant 80 mg vía oral días 2 y 3. No se requiere en caso de haber empleado fosaprepitant 150 mg intravenoso en día 1.

*Dolasetron sería el menos recomendado por su potencial arritmogénico; debe evitarse en caso de cardiopatía, alteraciones hidroelectrolíticas o electrocardiográficas.

- *Antagonista receptor serotoninérgico*: no se requiere.
- *Corticoides*: dexametasona 8 mg vía oral/intravenosa días 2, 3 y 4. Toma en dosis única diaria preferiblemente por la mañana o repartida en dos tomas. La dosis será de 8 mg cada 12 horas en caso de haber utilizado fosaprepitant 150 mg intravenoso en día 1.

Tabla VI
PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA ESQUEMAS ALTAMENTE EMETÓGENOS.
ALTERNATIVA 1

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant (vía oral)	125	80	80	-
Dexametasona (vía oral/intravenosa)	12	8	8	8
Antagonistas serotoninérgicos (vía oral/intravenosa)	Dosis única*	-	-	-

* Dosis según tabla II

Valorar asociar coadyuvantes: omeprazol 20 mg/día + lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia.

Metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

Tabla VII
PROFILAXIS ANTIEMÉTICA PARA ESQUEMAS ALTAMENTE EMETÓGENOS.
ALTERNATIVA 2

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Fosaprepitant (vía intravenosa)	150	-	-	-
Dexametasona (vía oral/intravenosa)	12	8	4	4
Antagonistas serotoninérgicos (vía oral/intravenosa)	Dosis única*	-	-	-

*Dosis según tabla IV

Valorar asociar coadyuvantes: omeprazol 20 mg/día + lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia.

Metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

7. ESTRATEGIA DE PROFILAXIS ONCOSUR PARA ESQUEMAS MODERADAMENTE EMETÓGENOS

Se consideran esquemas moderadamente emetógenos aquellos que producen emesis entre el 30-90% de los casos. Suele ser suficiente el empleo de doble terapia antiemética. (24, 25).

Cuando se emplean combinaciones con quimioterapias moderadamente emetógenas, el nivel de emetogenicidad de la combinación se eleva a altamente emetógeno.

Así mismo, las características individuales que predisponen a la emesis (sexo femenino, edad joven, historia personal de emesis gravídica y no hábito alcohólico previo) elevan el nivel de antiemesis requerida. Tal es el caso para el esquema AC empleado en mujeres con cáncer de mama, que aunque se clasifica como moderadamente emetógeno, requiere un esquema antiemético intermedio entre ambos.

7.1. TRIPLE TERAPIA ANTIEMÉTICA PARA ESQUEMA MODERADAMENTE EMETÓGENO: AC (tabla VIII)

Día I (administración previa a la quimioterapia):

- *Antagonista neuroquinina-1*: aprepitant 125 mg vía oral (tabla III) o fosaprepitant 150 mg intravenoso (tabla IV). Las dos pautas son igual de eficaces.
- *Antagonista receptor serotoninérgico*: palonosetrón 0,25 mg intravenoso, ondansetrón 16-24 mg vía oral/ 8-16 mg iv, granisetron 2 mg vía oral/ 1 mg intravenoso o dolasetron 100 mg vía oral*.

*Dolasetron sería el menos recomendado por su potencial arritmogénico; debe evitarse en caso de cardiopatía, alteraciones hidroelectrolíticas o electrocardiográficas.

Tabla VIII
PROFILAXIS MODERADAMENTE EMETÓGENA ESQUEMA AC

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant (vía oral) o fosaprepitant (vía intravenosa)	125 150	80 -	80 -	- -
Dexametasona (vía oral/intravenosa)	12	-	-	-
Antagonistas serotoninérgicos (vía oral/intravenosa)	Dosis única*	-	-	-

*Dosis según tabla IV

Valorar asociar coadyuvantes: omeprazol 20 mg/día + lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia.

Metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

- *Corticoides:* dexametasona 12 mg vía oral/intravenoso.
- *Valorar coadyuvantes:* lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia. Metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

Días 2 y 3:

- *Antagonista neuroquinina-1:* aprepitant 80 mg vía oral días 2 y 3. No se requiere en caso de haber empleado fosaprepitant 150 mg intravenoso en día 1.
- *Antagonista receptor serotoninérgico:* no se requiere.
- *Corticoides:* no se requiere.

7.2. DOBLE TERAPIA ANTIEMÉTICA PARA ESQUEMA MODERADAMENTE EMETÓGENO DIFERENTE DE ESQUEMA AC (tabla IX)

Día 1 (administración previa a la quimioterapia)

- *Antagonista neuroquinina-1:* no se requiere.

Tabla IX
PROFILAXIS MODERADAMENTE EMETÓGENA: DISTINTO DE AC

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Dexametasona (vía oral/intravenosa)	12	8	8	-
Antagonista serotoninérgico (vía oral/intravenosa)	Dosis única*	-	-	-

*Dosis según tabla IV

Valorar asociar coadyuvantes: omeprazol 20 mg/día + lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia.

Metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

- *Antagonista receptor serotoninérgico:* palonosetrón 0,25 mg intravenoso, ondansetrón 16 mg vía oral/8 mg intravenoso, granisetron 2 mg vía oral/1 mg intravenoso o dolasetron 100 mg vía oral*.
- *Corticoides:* dexametasona 12 mg vía oral/intravenoso.
- *Valorar coadyuvantes:* lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia. metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

Días 2 y 3

- *Antagonista neuroquinina-1:* no se requiere.
- *Antagonista receptor serotoninérgico:* no se requiere. Si hay contraindicación o se prefiere no usar corticoides, la dexametasona de los días 2 y 3 puede sustituirse por estos fármacos en su dosis correspondiente (tabla X).
- *Corticoides:* dexametasona 8 mg vía oral/intravenosa días 2 y 3. Toma en dosis única diaria preferiblemente por la mañana o repartida en dos tomas.

*Dolasetron sería el menos recomendado por su potencial arritmogénico; debe evitarse en caso de cardiopatía, alteraciones hidroelectrolíticas o electrocardiográficas.

Tabla X
ALTERNATIVA PROFILAXIS MODERADAMENTE EMETÓGENA: DISTINTO DE AC

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Dexametasona (vía oral/intravenosa)	12	-	-	-
Antagonista serotoninérgico (vía oral/intravenosa)	Dosis*	Dosis*	Dosis*	

*Dosis según tabla IV

Valorar asociar coadyuvantes: omeprazol 20 mg/día + lorazepam 0,5-2 mg la noche antes y el día de la quimioterapia.

Metoclopramida 10-40 mg/4-6 horas como terapia de rescate.

8. PROFILAXIS SECUNDARIA EN LA EMESIS REFRACTARIA

Cuando un esquema profiláctico antiemético no ha resultado efectivo, previo al siguiente ciclo hay que replantearse el tratamiento y revisar las siguientes cuestiones:

- Revisar que el esquema antiemético sea correcto (fármacos, dosis, pauta de administración, características individuales que predispongan a náuseas y vómitos, como son la edad joven, sexo femenino y emesis gravídica previa).
- Subir a esquema antiemético superior si no hemos empleado el de altamente emetógeno.
- Descartar otras causas de emesis: fármacos opioides, obstrucción intestinal, etc.
- Cambiar el antagonista del receptor de serotonina: usar palonose-trón si no se había utilizado previamente.
- Coadyuvantes: metoclopramida, olanzapina, difenilhidramina, cannabinoides (uso compasivo).
- Tratamiento de emesis anticipatoria asociando benzodicepinas (lorazepam 0,5-2 mg hasta cada 4 horas).
- Terapias no farmacológicas: técnicas de relajación, hipnosis, etc.

9. ESTRATEGIA DE PROFILAXIS ONCOSUR PARA ESQUEMAS ESCASAMENTE EMETÓGENOS (2, 4, 5)

Para pacientes tratados con quimioterapia de bajo o mínimo potencial emetógeno encontramos poca evidencia científica con la incidencia real del problema en cuestión, la identificación de pacientes con mayor riesgo por otras variables o sobre la opción terapéutica con la que podemos beneficiar más a los mismos. En esta situación es especialmente relevante la monitorización de la aparición de la clínica por médicos y enfermería para un adecuado manejo (ver apartado de estrategias para contener dificultades personal sanitario en la aplicación de las guías).

No obstante, las principales guías recomiendan en pacientes sin historia previa de náuseas y/o vómitos que van a recibir QT de estas características, la profilaxis con agente único como dexametasona, antagonistas 5-HT3 o del receptor de dopamina (tabla XI). Si no tienen cuadro de emesis no está recomendado el uso rutinario de profilaxis antiemética los días posteriores a la quimioterapia para evitar la emesis retardada.

En los casos en los que los pacientes experimenten náuseas y/o vómitos, se recomienda continuar con la estrategia explicada en moderadamente emetógenos.

Tabla XI
PROFILAXIS BAJO RIESGO EMETÓGENO

	Día 1	Días posteriores
Dexametasona (vía oral/intravenosa)	12 mg monodosis	No precisa
Serotoninérgico (vía oral/intravenosa)		
Metoclopramida	20-40 mg/4-6 h vía oral o 1-2 mg/kg/3-4 h intravenosa	

*Dosis según tabla IV +/-
lorazepam: 1 mg/12 h vía oral o sublingual.

10. COMPARACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS DE MANEJO ANTIEMÉTICO

Se ha revisado la última actualización de las principales guías antieméticas disponibles, incluyendo:

- ASCO 2012.
- ESMO/MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 2010.
- SEOM 2010.
- ONS-PEP (Oncology Nursing Society).

El grado de concordancia es elevado en todas las guías consultadas, especialmente en el manejo de esquemas de alto y bajo riesgo; las principales diferencias se encuentran en la categoría de riesgo moderado.

10.1. RECOMENDACIONES EN ALTO RIESGO EMETÓGENO: COMPARATIVA DE GUÍAS CLÍNICAS (24, 25)

Existe uniformidad en la definición de emesis aguda y retardada y de esquemas altamente emetógeno, moderado y bajo.

En la clasificación de los esquemas de quimioterapia según su potencial emetógeno, únicamente hay diferencias en cuando al esquema AC (doxorubicina/epirubicina + ciclofosfamida) empleado en el tratamiento del carcinoma de mama. Este esquema se clasifica como moderadamente emetógeno, excepto en las guías NCCN y SEOM, en las que aparece incluido en las de alto riesgo. En el resto, no obstante, se considera con un riesgo ligeramente mayor a los otros esquemas del mismo grupo, recomendándose una profilaxis intermedia entre la de alto y moderado riesgo. Concretamente, recomiendan la triple terapia como en los esque-

mas de alto riesgo para la emesis aguda, pero dejando un solo fármaco (antagonista neuroquinina-1) para la prevención de la emesis retardada.

En todas las guías hay acuerdo en que el mejor esquema antiemético es la triple terapia, asociando tres grupos de fármacos:

- Antagonistas receptor neuroquinina-1.
- Corticoides.
- Antagonistas del receptor de serotonina (5-HT₃).

Aunque en todas las guías existe consenso en cuanto a la eficacia de la triple terapia, en la guía elaborada por la SEOM plantean como alternativa la doble terapia para casos en los que no se dispone de aprepitant; en este caso recomiendan la combinación de dexametasona a dosis superiores (20 mg en día 1 y 8 mg/12 horas en días 2-4), asociada a antagonistas serotoninérgicos a dosis habituales

Revisando los fármacos y pautas de la triple terapia encontramos algunas diferencias:

10.1.1. Antagonistas receptor neuroquinina-1

En el último grupo de fármacos es en el que se encuentran más diferencias, explicadas en algunos casos por la fecha de actualización de las guías y en otros por el estado de comercialización de los fármacos en cada país; sólo las actualizadas más recientemente han podido incorporar los últimos cambios en este grupo (25).

Aprepitant es el antagonista del receptor NK-1 recomendado en todas las guías y con la misma pauta de administración. (duración del tratamiento de 3 días. El día 1 dosis de 125 mg y los días 2 y 3 de 80 mg, administrados por vía oral).

Recientemente disponemos de un profármaco del aprepitant de administración endovenosa, el fosaprepitant, que puede sustituir al aprepitant en el día 1 de administración. La última versión de la guía ASCO 2012 ya contempla fosaprepitant dentro de su pauta antiemética.

El fosaprepitant, además, tiene dos pautas posibles de administración:

- Dosis única de 150 mg iv 30 minutos antes de la quimioterapia. En los días 2 y 3 no requiere administración de ningún inhibidor de la neuroquinina-1. Esta pauta de administración, la más novedosa, sólo la contempla la guía más actualizada, la NCCN.
- Dosis única de 115 mg intravenosa 30 minutos antes de la quimioterapia, combinada con aprepitant oral 80 mg/día los días 2 y 3. Asocia dexametasona en esos mismos días a dosis de 8 mg diarios. Considerada como alternativa en NCCN, ESMO y ONS. Esta pauta no está autorizada en España.

10.1.2. Corticoides

De manera universal, la dexametasona es el corticoide recomendado, por la mayor experiencia clínica de que se dispone. Se recomienda la pauta habitual de 12 mg día 1, seguidos de 8 mg/día los días 2, 3 y 4 postquimioterapia.

El único caso en que esta pauta varía es en combinación con fosaprepitant dosis única de 150 mg; en este caso, las dosis de dexametasona en los días 3 y 4 deben ser un 50% superior (8 mg/12 h). Como la guía NCCN es la única que incluye esta pauta de administración del fosaprepitant es también la única que hace referencia a esta variación en la dosis de dexametasona.

En la guía de la SEOM, aunque las dosis de dexametasona recomendadas son las mismas que en el resto, son más partidarios de la administración fraccionada en dos tomas en los días 2 a 4 (4 mg/12 horas).

10.1.3. Antagonistas receptor serotoninérgico

Existe uniformidad en las dosis tanto de administración oral e intravenosa de palonosetrón, granisetron y tropisetron.

Se encuentran pequeñas modificaciones en las dosis de ondansetrón en día 1, que oscilan entre 8 y 24 mg iv u 8-32 mg vo. En la guía de ASCO recomiendan las dosis más altas de ondansetrón. Una diferencia más

relevante en este grupo de fármacos hace referencia al dolasetrón. La mayoría de las guías admiten su administración a dosis de 100 mg, tanto oral como intravenosa, excepto en NCCN, que en la última revisión recomiendan su administración únicamente por vía oral. Esta modificación se debe a la alerta de la FDA al detectar efectos adversos severos (arritmias cardíacas) asociadas a la administración de dolasetrón, fundamentalmente cuando se pone intravenoso. El resto de las guías no han actualizado este dato.

Respecto a los distintos fármacos antagonistas del receptor de serotonina, en todas las guías admiten similar eficacia entre todos ellos, no recomendando ningún fármaco en especial. Sólo en la guía elaborada por el SEOM, aunque reconoce equivalencia de todos ellos, recomienda el uso de palonosetrón por su mayor vida media y mayor control de emesis retardada. En este sentido, lo recomienda especialmente en la profilaxis de esquemas de quimioterapia administrados en varios días y en la emesis refractaria y en moderado riesgo.

En la guía NCCN se plantea una vía alternativa para la administración de granisetrón, el parche transdérmico 3,1 µg/24 horas desde 24-48 horas antes de la quimioterapia y hasta 7 días máximo.

10.1.4. Coadyuvantes

Este tipo de fármacos recibe un tratamiento más extenso en las guías NCCN, incluyendo en este grupo los inhibidores de la bomba de protones o inhibidores H₂ y los cannabinoides.

Las medidas no farmacológicas se desarrollan más en la guía ONS. Incluyen acupuntura, musicoterapia, técnicas de relajación e hipnosis entre otros. Además, medidas higiénico-dietéticas:

- Disminuir olores y aromas en comidas.
- Evitar comidas muy condimentadas y grasas.
- Antieméticos pautados antes de las comidas.

10.2. RECOMENDACIONES EN MODERADO RIESGO EMETÓGENO: COMPARATIVA DE GUÍAS CLÍNICAS (24, 25)

En las guías realizadas por NCCN y SEOM el esquema AC (antraciclina/ciclofosfamida) se excluye de los moderadamente emetógenos, considerándose de alto riesgo.

En el resto de las guías, aunque se considera de moderado riesgo, se propone un esquema antiemético igual al de alto riesgo para la fase aguda pero sólo aprepitant en monoterapia para la prevención de la emesis retardada.

Para el resto de esquemas de riesgo moderado, también en las guías NCCN y SEOM se encuentran diferencias, recomendando para la emesis aguda dosis mayores de dexametasona (12 mg frente a 8 mg en el resto de guías).

En la guía de la SEOM se recomienda el palonosetrón sobre el resto de antagonistas del receptor serotoninérgico. En las demás guías, todos los fármacos de este grupo se consideran una alternativa válida.

10.3. RECOMENDACIONES EN BAJO Y MÍNIMO RIESGO EMETÓGENO: COMPARATIVA DE GUÍAS CLÍNICAS

Todas las guías coinciden en realizar únicamente profilaxis primaria de la emesis aguda en los de bajo riesgo. No profilaxis primaria de emesis aguda ni retardada en los de mínimo riesgo.

10.4. RECOMENDACIONES EN SITUACIONES ESPECIALES: COMPARATIVA DE GUÍAS CLÍNICAS (24, 25)

10.4.1. Quimioterapia administrada en varios días

No hay diferencias en el esquema recomendado con dexametasona y/o antagonistas del receptor serotoninérgico durante todos los días de la quimioterapia y 24 horas después con dexametasona en monoterapia.

Al igual que en otros apartados, las dosis de dexametasona recomendadas por SEOM y NCCN son algo superiores.

10.4.2. Emesis postradioterapia

Al igual de los esquemas de radioterapia se clasifican en alto, moderado y bajo riesgo de emesis.

En alto y moderado riesgo, todas las guías consideran el uso de ondansetrón o granisetron en monoterapia o asociado a dexametasona. En ninguno se recomienda el empleo de antagonistas del receptor neuroquinina-1 ni palonosetrón, posiblemente por escasa experiencia clínica.

El tratamiento de radioterapia de bajo riesgo (mama, extremidades, cerebral) no requiere profilaxis.

10.4.3. Emesis en niños

En todas las guías asumen el esquema de moderado riesgo emetógeno. No se plantea la opción de tratamiento con aprepitant en ninguna de ellas.

10.4.4. Emesis refractaria y anticipatoria

Aunque las recomendaciones generales son comunes, en las guías NCCN y ONS cobra especial relevancia el empleo de coadyuvantes, destacando las benzodiazepinas y la metoclopramida, ambas a dosis altas. También recomiendan asociar fármacos del grupo de los cannabinoides, no autorizados en España con esa indicación hasta el día de hoy.

En la guía de la SEOM, igual que en otros apartados, recomiendan en estos casos el uso de palonosetrón dentro de la triple terapia antiemética.

En las guías ONS y NCCN se resalta el efecto de técnicas no farmacológicas como la musicoterapia o la relajación.

11. MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES

11.1. EMESIS ANTICIPATORIA

La emesis anticipatoria (aquella que acontece en las horas previas a la infusión de QT) es una respuesta condicionada que tiene lugar principalmente en pacientes que experimentan náuseas y/o vómitos severos en los ciclos previos de QT, pudiendo aumentar el riesgo conforme se eleva el número de ciclos recibidos. Podrían estar producidos por percepciones sensoriales o anticipación cognitiva. También están descritos en pacientes con alta expectativa de desarrollar esta sintomatología, aunque no hayan recibido previamente QT, e historia de ansiedad. Respecto a la edad, parece presentarse el cuadro con mayor frecuencia en pacientes de menos de 50 años.

La estrategia más efectiva para no presentar este cuadro es una adecuada profilaxis para controlar la emesis aguda y retardada. Una vez instaurado el cuadro, el control es difícil, pudiendo ser efectivas terapias no farmacológicas como la hipnosis o la desensibilización. En cuanto a terapia farmacológica, varios ensayos clínicos ponen de manifiesto el potencial beneficio de las benzodiazepinas antes y durante la quimioterapia (4, 5). Un estudio doble ciego con 57 pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante demostró que la adición de alprazolam a dosis bajas (0,5 mg a 2 mg al día) junto con un programa psicológico, incluyendo talleres de relajación, disminuyó de forma significativa la tasa de náuseas anticipatorias respecto a placebo (0 vs. 18%).

11.2. RESCATE DE EMESIS IRRUPTIVA

Aunque el término rescate o refractario no está claramente definido, generalmente conocemos como terapia antiemética de rescate la administrada a demanda por el paciente cuando desarrolla náuseas y o vómitos en cualquier momento del ciclo. No existen estudios aleatorizados

que den respuesta a este problema clínico. Los estudios disponibles analizan la rotación de estrategia profiláctica antiemética en siguientes ciclos si en los previos han aparecido los síntomas, como se ha explicado con anterioridad en esta guía (refractariedad). Las estrategias utilizadas en estas circunstancias son rotaciones a otros antagonistas del receptor de serotonina o adición de otros agentes como antagonistas dopaminérgicos o benzodiazepinas. Otros fármacos estudiados son: metopimazina, haloperidol, gabapentina, cannabinoides u olanzapina, así como otras terapias no farmacológicas como acupuntura. Los estudios más recientes documentan la utilidad de los antagonistas del receptor NK-1 en este contexto.

Tras comprobar el adecuado cumplimiento del tratamiento antiemético, es importante descartar en estos pacientes otras causas de emesis como pueden ser uso de opioides o ciertos antibióticos (por ejemplo amoxicilina-clavulánico), aparición de metástasis en Sistema Nervioso Central, obstrucciones gastrointestinales, hipercalcemia, entre otros desórdenes metabólicos, o la administración previa de radioterapia abdominopélvica.

11.3. QUIMIOTERAPIA EN DÍAS CONSECUTIVOS

Cuando agentes quimioterápicos con moderado o alto potencial emetógeno son administrados varios días consecutivos (ejemplo: esquema BEP en tumores testiculares) la estrategia antiemética es más complicada y la evidencia disponible sobre el esquema óptimo es incierta (2, 5, 7). Previamente a los estudios con aprepitant, la combinación con antagonistas del receptor de serotonina con dexametasona varios días, se consideró la mejor opción (tabla XII).

Tabla XII
PROFILAXIS ANTIEMÉTICA EN ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS DE MAS DE UN DIA DE DURACIÓN

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Dexametasona (vía oral/intravenosa)	×	×	×	×	×	×	×
Antagonista serotoninérgico (vía oral/intravenosa)	×	×	×	×	×		

*Posibilidad palonosetron día 1 dosis única

En la actualidad, pese a la no disponibilidad de estudios específicos en esta situación, la adición de aprepitant podría ser considerada con agentes altamente emetógenos como el cisplatino o dacarbazina, en misma pauta que la explicada para esquemas altamente emetógenos.

11.4. EMESIS INDUCIDA POR AGENTES ORALES

Para fármacos orales con alto o moderado potencial emetógeno (ver tabla II), las recomendaciones de profilaxis antiemética incluyen antisero-toninérgicos (“setrones” como por ejemplo ondansetrón, ver apartado correspondiente) con o sin la adición de coadyuvantes como benzodiazepinas o inhibidores de la bomba de protones (tomar especial precaución por posibles interacciones). Para agentes con bajo potencial, se puede utilizar metoclopramida o haloperidol, con la adición o no de otros agentes coadyuvantes. Se iniciará la profilaxis antes de la toma del agente oncológico y posteriormente a demanda.

11.5. DOSIS DE DEXAMETASONA

La dosis de dexametasona ha sido explorada en un estudio doble ciego que aleatorizaba a 531 pacientes en tratamiento con cisplatino a dosis superiores a 50 mg/m² a recibir una o cuatro dosis intravenosas de dexametasona administradas 15 minutos previos a la infusión de la quimioterapia. Todos los pacientes recibieron también ondansetrón 8 mg. Las tasas de protección completa frente a los vómitos objetivadas para las dosis de 20, 12, 8 y 4 mg fueron, respectivamente, 83, 79, 69 y 69%, y para las náuseas, 71, 67, 61 y 61% (27).

La dosis óptima de dexametasona para esquemas alta y moderadamente emetógenos sin cisplatino fue evaluada en otro ensayo del Italian Group for Antiemetic Research, sin objetivar diferencias entre diversas dosis, concluyendo que una dosis de 8 mg previa al tratamiento QT era el régimen apropiado (28).

La dosis de dexametasona utilizada en diferentes estudios clínicos fue reducida en combinación con aprepitant (ver apartado específico de interacciones farmacológicas con aprepitant).

Como conclusión, se ha comentado en este texto que de manera universal, la dexametasona es el corticoide de elección, por la mayor experiencia clínica de que se dispone. Se recomienda la pauta habitual de 12 mg día 1 seguidos de 8 mg/día los días 2, 3 y 4 postquimioterapia (ver apartado correspondiente en comparación dosis dexametasona entre diferentes guías y sus excepciones).

11.6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON APREPITANT EN CYP-450, LISTADO DE FÁRMACOS, TIEMPOS DE COAGULACIÓN, CONTRACEPTIVOS (INFORMACIÓN DE FICHA TÉCNICA DE APREPITANT)

Como inhibidor moderado de CYP3A4, aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los principios activos que se metabolizan a través de CYP3A4 cuando se administran conjuntamente (puede aumentar hasta aproximadamente tres veces durante el tratamiento de 3 días con aprepitant y se estima que el efecto sobre las concentraciones plasmáticas de los sustratos que se administran por vía intravenosa sea menor). Aprepitant no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. Se aconseja precaución durante la administración concomitante de aprepitant y principios activos administrados por vía oral, metabolizados principalmente a través de CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina).

Como inductor suave de CYP2C9, de CYP3A4 y de la glucuronidación, aprepitant puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos eliminados por estas vías. Este efecto puede hacerse evidente únicamente después de finalizar el tratamiento con aprepitant. Para los sustratos de CYP2C9 y CYP3A4, la inducción es transitoria, con un efecto máximo alcanzado a los 3-5 días después de finalizar el tratamiento de 3 días con aprepitant. El efecto se mantiene durante unos pocos días, después desciende lentamente y es clínicamente insignificante a las 2 semanas después de finalizar el tratamiento con aprepitant. La inducción suave de la glucuronidación también se observa con 80 mg de aprepitant oral administrado durante 7 días. Se carece de datos relativos a los efectos sobre CYP2C8 y CYP2C19. Se aconseja precaución al adminis-

trar durante este periodo warfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitofina u otros principios activos que se sabe que son metabolizados por CYP2C9.

Pasamos a puntualizar sobre aspectos más concretos de nuestra práctica habitual:

Corticosteroides

Dexametasona: la dosis habitual de dexametasona oral debe reducirse aproximadamente en un 50% cuando se administra conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de aprepitant.

Metilprednisolona: la dosis habitual de metilprednisolona intravenosa debe reducirse aproximadamente un 25%, y la de metilprednisolona oral debe reducirse aproximadamente un 50% al administrarse conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de aprepitant.

Antineoplásicos

Debido a que el efecto de aprepitant sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral es mayor que el efecto de aprepitant sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa, no puede excluirse una interacción con antineoplásicos administrados por vía oral que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4 (p. ej., etopósido, vinorelbina). En pacientes que reciben estos medicamentos por vía oral, se aconseja precaución y puede ser conveniente una vigilancia adicional.

Adicionalmente, la administración concomitante con irinotecán debe abordarse con especial prudencia ya que esta combinación puede provocar un aumento de la toxicidad.

Inmunosupresores

Durante el régimen de tratamiento de 3 días de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, se espera un incremento moderado transitorio seguido de una leve disminución en la exposición de los inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (p. e., ciclosporina, tacrolimus,

everolimus y sirolimus). Dada la corta duración del régimen de tratamiento de 3 días y los cambios limitados en la exposición dependiente del tiempo, no se recomienda una reducción de dosis de los inmunosupresores durante los 3 días de la administración conjunta con aprepitant.

Anticoagulación

La administración conjunta de aprepitant con warfarina da lugar a una disminución del tiempo de protrombina. En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el INR debe vigilarse estrechamente durante el tratamiento con aprepitant y durante 2 semanas después de cada ciclo de 3 días.

Anticonceptivos

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de aprepitant y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con aprepitant y en los 2 meses siguientes a la última dosis deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de refuerzo.

Midazolam

Los posibles efectos de aumentos en las concentraciones plasmáticas de midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas a través de CYP3A4 (alprazolam, triazolam) deben tenerse en cuenta al administrar estos fármacos conjuntamente con aprepitant.

Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de aprepitant

La administración concomitante de aprepitant con principios activos que inhiben la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa) debe abordarse con precaución, ya que la combinación se espera que provoque una elevación de las concentraciones plasmáticas de aprepitant, lo que podría provocar reacciones adversas graves. No se recomienda la administración concomitante de aprepitant con plantas medicinales que contienen hipérico (*hypericum perforatum*).

12. ESTRATEGIAS PARA CONTENDER CON LAS DIFICULTADES DEL PERSONAL SANITARIO CON LA APLICACIÓN DE LAS GUÍAS DE ANTIEMÉTICOS

Ejemplo **diario de emesis** para pacientes (tabla XIII):

- Eventos eméticos.
- Cumplimiento de tratamiento profiláctico.
- Eficacia de los rescates.
- Posibles toxicidades de tratamientos antieméticos.

Esta información puede ayudar al profesional en la redefinición de la estrategia antiemética en cada paciente, sin subestimar los síntomas.

**Tabla XIII
DIARIO DEL PACIENTE**

N.º ciclo	Día QT	6 días posteriores a QT	Semanas posteriores a QT	Horas previas a QT
Medicación vómitos	Indicar pauta recomendada y chequear toma correcta X			
Aparición náuseas (intensidad 0-10)				
Aparición vómitos (intensidad 0-10)				
Respuesta a tratamiento de rescate				
Presencia estreñimiento				
Otros síntomas				

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) available online at http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Accessed on April 27, 2011).
2. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482.
3. Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: two new agents. *J Support Oncol* 2003;1:89.
4. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update. *J Clin Oncol* 2006;24:2932.
5. Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21Suppl5:v232.
6. Warr DG. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;Jun;19(6):807.
7. Hesketh PJ. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482.
8. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20.
9. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103.
10. Billio A. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006272.
11. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 and a Corticosteroid in Patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin. Analysis of combined data from two phase III randomized clinical trials. *Cancer* 2005;104:864.
12. 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.
13. Navari, RM, Gray, SE, Kerr AC et al. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A randomized phase III trial (abstract 9020). *J Clin Oncol* 2010;28:641s. (Abstract available online at http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=42992, accessed August 25, 2010).
14. Stiff P, Fox-Geiman M, Kiley K et al. Aprepitant vs. placebo plus oral ondansetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to hematopoietic stem cell transplantation; A prospective, randomized double-blind phase III trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:2267. (Abstract available online at abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2267?maxto show=&hits=

- 10&RESULTFORMAT=&fulltext=aprepitant&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=114&issue=22&resourcetype=HWCIT, accessed 2010;May6.
15. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010;18:423.
 16. Grunberg S, Chua D, Maru A et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011;29:1495.
 17. Marbury TC (Pharmacokinetics of Oral Dexamethasone and Midazolam When Administered With Single-Dose Intravenous 150 mg Fosaprepitant in Healthy Adult Subjects 2011.
 18. Gralla R, Lichinitser M, van der Vegt S 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.
 19. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM et al. A phase III, double blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441.
 20. Saito M, Aogi K, Sekine I et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115.
 21. Longo F. *Support Care Cancer: Palonosetron plus 3-day aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy* 2010.
 22. Likun Z, Xiang J, Yi B et al. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16:207.
 23. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA et al. Daily palonosetron is superior to ondansetron in the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2010;116:5659.
 24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on February 04, 2011).
 25. García Gómez J, Pérez López et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of antiemetic prophylaxis in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Transl Oncol* 2010;12:770-774.
 26. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S et al. Comparison of aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17:1000.
 27. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research. *J Clin Oncol* 1998;16(9):2937.
 28. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide: Italian Group For Antiemetic Research. *J Clin Oncol* 2004;22(4):725.