



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TITULO: EXPERIENCIA EN EL USO DE  
PROTOCOLOS ANTIEMÉTICOS EN UN  
HOSPITAL TERCIARIO**

Autores: Fernando Calvo Rodríguez y María Gasca Santiyán

Tutor: Gema Casado Abad

Convocatoria: 30 de Junio de 2015

## ÍNDICE

1. Resumen .....	pág. 3
2. Introducción y Antecedentes .....	pág. 3
2.1. Fisiopatología del vómito .....	pág. 5
2.2. Tipos de emesis .....	pág. 8
2.3. Citostáticos .....	pág. 9
2.4. Bases farmacológicas para el tratamiento antiemético .....	pág. 12
3. Objetivos .....	pág. 17
4. Metodología .....	pág. 17
5. Resultados y Discusión .....	pág. 17
6. Conclusiones .....	pág. 17
7. Bibliografía .....	pág. 21

## 1. RESUMEN

Las náuseas y los vómitos son el efecto secundario más frecuente en los pacientes en tratamiento quimioterápico. Estos van a depender de dos factores; en primer lugar, del potencial emetógeno del propio quimioterápico, y en segundo lugar, de factores que van a venir determinados por el propio paciente.

Es por ello por lo que las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico preventivo de la emesis en quimioterapia tiene en cuenta el grado emetógeno del protocolo quimioterápico y otros factores propios del paciente. Las náuseas son una sensación desagradable y subjetiva de necesidad de vomitar, mientras que el vómito es la liberación forzada del contenido del estómago a través de la boca, causado por contracciones de los músculos del estómago.

Según el momento de aparición de los vómitos podemos hablar de emesis aguda que es aquella que aparece dentro de las primeras 24 horas de la administración de la quimioterapia. Hoy en día la emesis aguda es la mejor controlada. Por otro lado tenemos emesis retardada o diferida, la cual aparece transcurridas más de 24 horas desde la administración del quimioterápico. Por último podemos hablar de un tercer tipo de emesis denominada anticipatoria que es considerada una respuesta condicionada en pacientes que han sufrido náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia relevantes en los ciclos previos, se trata pues de un reflejo condicionado.

Existen diversos protocolos de antiemesis en la práctica clínica diaria que vienen recogidos en la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), aún así el hospital tiene sus propios protocolos de antiemesis.

En el trabajo realizado durante las Prácticas Tuteladas hemos llevado a cabo un estudio del uso de protocolos antieméticos en quimioterapia altamente emetógena.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico es un aspecto muy importante, principalmente por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias.

A pesar del problema que suponen estos efectos adversos, no es hasta la década de los 80 cuando se aborda esta situación. El cisplatino a dosis altas provoca un síndrome emético intenso y agudo que ha servido de base para la aparición de multitud de estudios con fármacos antieméticos. A partir de este fármaco se empiezan a utilizar distintos grupos de fármacos

### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

como son los corticoides, las benzodiazepinas o las fenotiazinas, así como la metoclopramida. Pero sin embargo, estos fármacos resultaban ineficaces para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por terapias altamente emetógenas. El descubrimiento de las propiedades antiserotoninérgicas resultan más efectivas a dosis bajas que la propia metoclopramida a dosis altas. Durante la década de los 90 estos antagonistas de serotonina constituyeron la terapia antiemética más efectiva para los regímenes de quimioterapia altamente emetógenos. Sin embargo, en la actualidad han surgido nuevas clases de fármacos que en combinación con los antagonistas de serotonina presentan mayor eficacia.

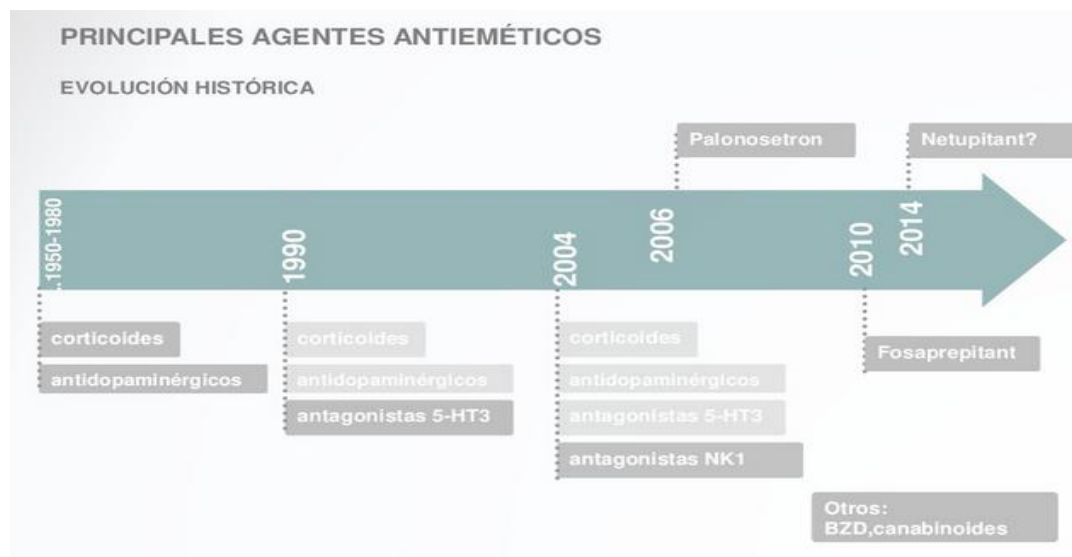


Imagen 1. Evolución histórica de los agentes antieméticos

Los avances realizados en el tratamiento quimioterápico y en el tratamiento de soporte han supuesto una mejora sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Sin embargo, a pesar del uso generalizado de protocolos de tratamiento eficaces, este efecto adverso continúa apareciendo en un porcentaje importante de pacientes. Este grupo de pacientes afectados va a estar influenciado por el grado de emetogenicidad del quimioterápico y de las propias características del paciente.

Las náuseas y los vómitos continúan estando entre los efectos adversos de la quimioterapia que más ansiedad provocan en los pacientes, teniendo una gran repercusión sobre la calidad de vida. Estos efectos adversos suelen estar subestimados por los profesionales sanitarios, sin tener en cuenta que esta emesis va a influir en la vida cotidiana del paciente así como en las tareas domésticas, el disfrute de las comidas, la participación en

el trabajo u otras funciones sociales y el deseo de compartir su tiempo con familiares y amigos. Conviene además tener presente que las náuseas son más difíciles de valorar y controlar que los vómitos.

En caso de mal control, las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia, pueden deteriorar el estado nutricional del paciente. Cuando no se previenen de forma adecuada pueden dar lugar a diversos trastornos como la malnutrición o la alcalosis metabólica, incluso lesiones mecánicas como el colapso cerebral. A parte de estos trastornos derivados de esta emesis, si no se controla bien puede dar lugar al aumento de la frecuencia de aparición de vómitos anticipatorios. Incluso pueden conducir al rechazo del tratamiento, comprometiendo el cumplimiento de los plazos y la administración del número de ciclos previstos de quimioterapia.

Además, no podemos dejar atrás las náuseas y los vómitos provocados por la radioterapia, que a pesar de ser menos severos que los provocados por la quimioterapia, clínicamente pueden llegar a ser angustiosos para los pacientes. En este caso el riesgo emético va a venir determinado por la parte del cuerpo que se esté tratando, asumiendo mayor riesgo aquellos que son irradiados en la parte superior del abdomen. También va a venir determinado por la cantidad de radicación administrada y la frecuencia con la que reciben el tratamiento. Estos suelen ser agudos y autolimitantes y suelen presentarse entre 30 minutos a varias horas después del tratamiento. Los pacientes observan que los síntomas mejoran en los días en que no están recibiendo tratamiento. También puede haber efectos acumulativos en el caso de los pacientes que reciben radioterapia en la región gastrointestinal.

### **2.1. Fisiopatología del vómito**

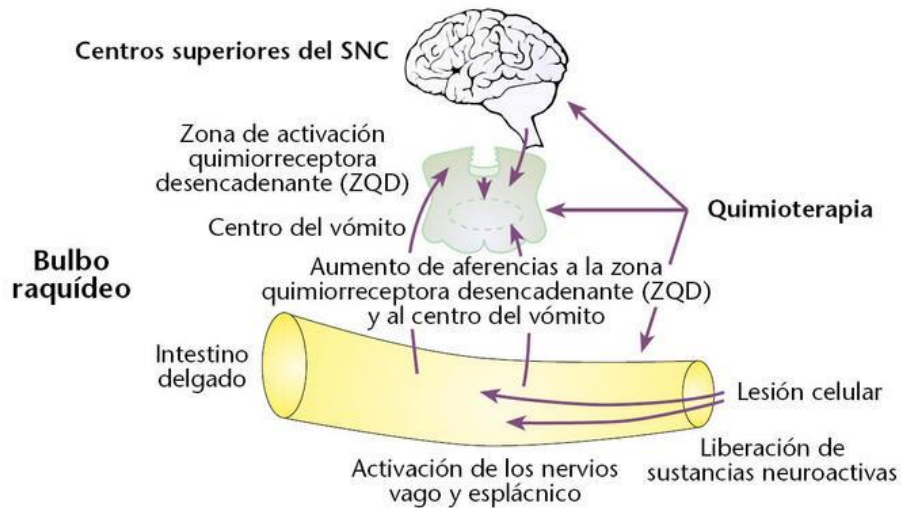
El reflejo del vómito, presente en múltiples especies animales evolucionadas, parece ser un mecanismo de protección frente a la ingestión de toxinas, de forma que éstas se eliminarían antes de poder ser absorbidas en el intestino. Con frecuencia se ve precedido de una sensación desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta o el estómago y que se manifiesta a intervalos que denominamos náusea.

En la emesis participan estímulos tanto de origen central como periférico que confluyen en el centro del vómito que, a su vez origina las aferencias necesarias para producir la emesis.

El sistema nervioso central recibe los diferentes estímulos emetógenos y emite hacia las glándulas salivales, los músculos abdominales, el centro respiratorio y los pares craneales las

### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

señales eferentes coordinadas que conducirán finalmente a la producción de una respuesta aferente que terminará con la eliminación del contenido gástrico.



**Imagen 2. Fisiopatología del vómito**

Tanto las náuseas como los vómitos, están controlados o mediados por el sistema nervioso central por mecanismos diferentes. Las náuseas son mediadas a través del sistema nervioso autónomo. El vómito resulta de la estimulación de un reflejo complejo que es coordinado por el centro del vómito, el cual se encuentra ubicado en la formación reticular dorsolateral próxima a los centros respiratorios medulares. Estudios realizados en animales de laboratorio sugieren que los estímulos emetógenos que llegan al sistema nervioso central proceden del tubo digestivo, el área postrema y otras zonas del sistema nervioso central:

- Tras la administración de citostáticos, se forman radicales libres que provocan que las células neuroendocrinas/enterocromafines de la mucosa digestiva liberen 5-HT<sub>3</sub>, sustancia P y colecistoquinina. Estos mediadores estimulan los respectivos receptores de las fibras vagales aferentes de la pared intestinal que, a su vez, proyectan al núcleo del tracto solitario y al área postrema, implicados en la coordinación del reflejo del vómito. De entre todos los mediadores implicados parece que la 5-HT<sub>3</sub> tiene un papel principal, y ésta sería la fuente principal de señales emetógenas.
- El área postrema, localizada en el cuarto ventrículo, la barrera hematoencefálica es especialmente permeable y sensible a estímulos procedentes tanto de la sangre como del líquido cefalorraquídeo. Del mismo modo que los opioides o los agonistas

### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

dopaminérgicos pueden inducir vómitos por este mecanismo, es probable que esta vía participe también en la génesis de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

- Otros estímulos (recuerdos, olores, sabores, visualizaciones, etc.,) proceden de estructuras corticales, del aparato vestibular o de las amígdalas cerebrales.

Varios neurotransmisores funcionan como mediadores, incluyendo la dopamina, la serotonina y la sustancia P. Por el contrario los endocannabinoides son un tipo de neurotransmisores con efecto antiemético, a diferencia de la dopamina, la serotonina y la sustancia P.

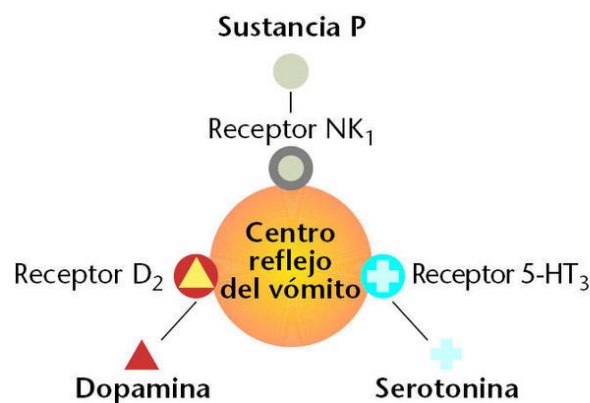


Imagen 3. Neurotransmisores implicados en el vómito

La emesis va a estar influenciada tanto por los agentes quimioterápicos como por factores dependientes del propio paciente.

Dentro de los factores dependientes del propio paciente se han identificado ciertas características que influyen en el grado de emesis y por ello es importante realizar una detallada anamnesis antes de iniciar el tratamiento, para detectar aquellos factores que pueden influir en los vómitos relacionados con el tratamiento. Los factores más importantes son:

- Edad, los pacientes jóvenes son más propensos a padecer episodios de emesis; además tienen más probabilidades de desarrollar reacciones distónicas relacionadas con fármacos antidopaminérgicos.
- Sexo, por causas poco aclaradas, las mujeres tienen más riesgo de presentar vómitos relacionados con el tratamiento.
- Alteraciones psicológicas, los pacientes que las padecen tienen más riesgo. La ansiedad durante la infusión favorece un aumento en el riesgo de la emesis.
- Alcoholismo, diversos estudios retrospectivos y prospectivos han sugerido que los pacientes con historia de alcoholismo crónico tienen menor incidencia de vómitos. Sin

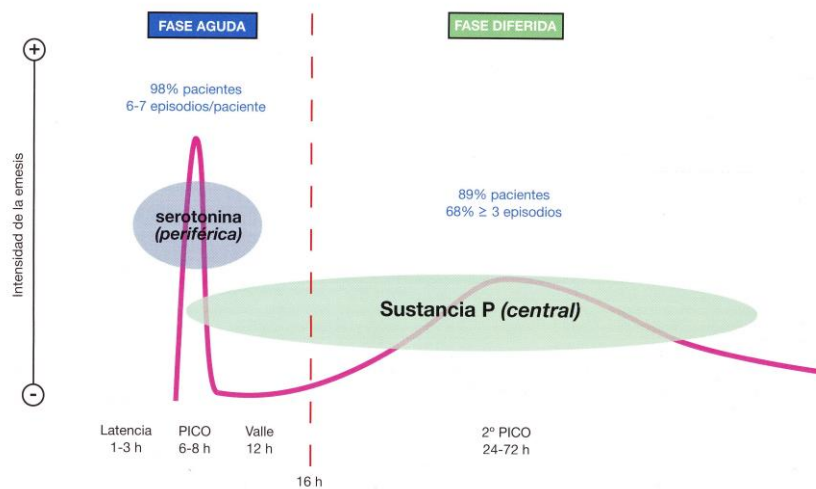
## Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

embargo, no se han establecido con solidez las diferencias bioquímicas y genéticas que expliquen estos factores de riesgo.

- Radioterapia concomitante, aumenta el riesgo de emesis.
- Antecedentes de tratamientos quimioterápicos previos, incrementan el riesgo de vómitos.
- Emesis durante el embarazo.
- Nivel de motivación

### 2.2. Tipos de emesis

Se han definido tres tipos de emesis post-quimioterapia según su momento de aparición: agudos, diferidos y anticipatorios. En la fase aguda las aferencias que llegan al centro del vómito son sobre todo del sistema nervioso periférico y tienen como mediador fundamental la serotonina. En la fase diferida las aferencias que llegan al centro del vómito son del sistema nervioso central y es la sustancia P el principal mediador.



**Imagen 4. Patrón bifásico de la emesis después del tratamiento quimioterápico con la correspondiente participación de los mediadores en cada fase**

- Emesis aguda: Es aquella que comienza entre 1-2 horas después del comienzo de la quimioterapia, pudiéndose mantener durante varias horas hasta 24 horas; es la emesis más intensa. La severidad de esta va a depender del fármaco o fármacos utilizados. En el manejo de la emesis aguda lo más importante va a ser la prevención. Así pues usando fármacos antieméticos antes del tratamiento quimioterapéutico vamos a poder obtener un mejor control de la emesis aguda. Una vez están instaurados los vómitos en la fase aguda va a ser más difícil su control.



### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

Además, la incidencia y severidad de la emesis anticipatoria va a depender de la prevención que hayamos conseguido en la emesis aguda. Es en la prevención de la emesis aguda donde las intervenciones farmacológicas puedan obtener mejores resultados para el control de los vómitos inducidos por la quimioterapia. Las náuseas y los vómitos postquimioterapia (N/V post-QT) agudos son los más estudiados y su incidencia se está reduciendo mucho con la aparición de nuevos fármacos antieméticos.

- Emesis diferida: Es la que tiene lugar pasadas 24 horas de la quimioterapia. Su pico se presenta entre las 48 y las 72 horas después de la quimioterapia. Es de menor intensidad y aparece en menor número de pacientes, pero dura más que la emesis aguda y puede aparecer con independencia de esta. Puede mantenerse durante días después de la administración del tratamiento y tener influencia en la adecuada nutrición e hidratación del paciente, siendo preciso en ocasiones el ingreso para su tratamiento. Su fisiopatología es la menos conocida y es la más difícil de tratar. La emesis diferida presenta la problemática que el paciente se encuentra ya en su domicilio y es, además, peor controlada que la aguda. En muchos casos el personal sanitario no llega a conocer los episodios de N/V post-QT diferida porque no son comunicados por los pacientes.
- Emesis anticipatoria: Es la que se presenta antes de iniciar un nuevo ciclo de quimioterapia por el recuerdo de ciclos anteriores que presentaron episodios severos de emesis. Se debe a un reflejo condicionado y se asocia a cuadros de ansiedad. La emesis anticipatoria es difícil de controlar con antieméticos. Hace unos años un 30% de los pacientes bajo QT padecían estas emesis en el cuarto ciclo del tratamiento. Sin embargo, actualmente el mayor control de las emesis agudas y diferidas desde el primero ciclo de la QT ha reducido la incidencia de las N/V post-QT anticipatorios y estas son hoy un menor problema clínico.

### 2.3. Citostáticos

Los citostáticos se pueden definir como aquellas sustancias capaces de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Son un grupo heterogéneo de sustancias de distinta naturaleza química, que se utilizan de forma preferente aunque no exclusivamente como tratamiento antineoplásico, bien solo o acompañado de otro tipo de terapia.

### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

Los tratamientos que se usan para combatir el cáncer también pueden afectar a las células normales de tejidos de rápida renovación, y en ocasiones causar efectos secundarios indeseables. Estos efectos secundarios pueden variar mucho de unos pacientes a otros y no tienen porque afectar al resultado del tratamiento, pero sí pueden condicionar la adherencia a este. Las náuseas y vómitos entre otros muchos como la caída de pelo, son los efectos secundarios más frecuentes entre los pacientes.

La frecuencia e intensidad de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia están relacionadas con el tipo y dosis de la quimioterapia administrada. Por este motivo, los citostáticos se clasifican según su potencial emetógeno, en función del porcentaje de pacientes que experimentan vómitos en ausencia de profilaxis antiemética efectiva.

Según las guías podemos distinguir cinco niveles de emetogenicidad, aunque los pacientes suelen recibir combinaciones de varios fármacos que pueden producir un aumento del potencial emetógeno.

Aunque se haga una clasificación en cinco categorías no se suele utilizar como tal en la práctica clínica por su gran complejidad y es por ello por lo que se agrupan en 4 grados de riesgo:

- Riesgo emetógeno alto. En este caso, la frecuencia de emesis entre los pacientes es superior al 90%.
- Riesgo emetógeno moderado, la frecuencia de emesis aquí, se sitúa entre 30% y 90%.
- Riesgo emetógeno bajo, la frecuencia de emesis disminuye, encontrándose entre el 10 y el 30%.
- Riesgo emetógeno mínimo, con una frecuencia de emesis inferior al 10%.

Una de las clasificaciones más importantes de los quimioterápicos en función de su potencial emetógeno, es la presente en las guías de la NCCN del año 2014, así como los protocolos de antiemesis correspondientes.

## Clasificación de los citostáticos intravenosos según la guía de la NCCN año 2014



 National Comprehensive Cancer Network® <b>NCCN Guidelines Version 2.2014</b> <b>Antiemesis</b>		<a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Antiemesis Table of Contents</a> <a href="#">Discussion</a>	
<b>EMETOGENIC POTENTIAL OF INTRAVENOUS ANTINEOPLASTIC AGENTS<sup>1</sup></b>			
LEVEL	AGENT		
High emetic risk (>90% frequency of emesis) <sup>1,u</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AC combination defined as either doxorubicin or epirubicin with cyclophosphamide<sup>3</sup></li> <li>Carbustine &gt;250 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Cisplatin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cyclophosphamide &gt;1,500 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Dacarbazine</li> <li>Doxorubicin ≥60 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epirubicin &gt;90 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Ifosfamide ≥2 g/m<sup>2</sup> per dose</li> <li>Mechlorethamine</li> <li>Streptozocin</li> </ul>
Moderate emetic risk (30%-90% frequency of emesis) <sup>1,u</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aldesleukin &gt;12-15 million IU/m<sup>2</sup></li> <li>Amifostine &gt;300 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Arsenic trioxide</li> <li>Azacitidine</li> <li>Bendamustine</li> <li>Busulfan</li> <li>Carboplatin<sup>v</sup></li> <li>Carbustine ≤250 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clofarabine</li> <li>Cyclophosphamide ≤1500 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Cytarabine &gt;200 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Dactinomycin<sup>i</sup></li> <li>Daunorubicin<sup>i</sup></li> <li>Doxorubicin &lt;60 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Epirubicin ≤90 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Idarubicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ifosfamide<sup>v</sup> &lt;2 g/m<sup>2</sup> per dose</li> <li>Interferon alpha ≥10 million IU/m<sup>2</sup></li> <li>Irinotecan<sup>v</sup></li> <li>Melphalan</li> <li>Methotrexate<sup>v</sup> ≥250 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Oxaliplatin</li> <li>Temozolomide</li> </ul>
Low emetic risk (10%-30% frequency of emesis) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ado-trastuzumab emtansine</li> <li>Amifostine ≤300 mg</li> <li>Aldesleukin ≤12 million IU/m<sup>2</sup></li> <li>Brentuximab vedotin</li> <li>Cabazitaxel</li> <li>Carfilzomib</li> <li>Cytarabine (low dose) 100-200 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Docetaxel</li> <li>Doxorubicin (liposomal)</li> <li>Eribulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etoposide</li> <li>5-FU</li> <li>Floxuridine</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Interferon alfa &gt;5 &lt;10 million international units/m<sup>2</sup></li> <li>Ixabepilone</li> <li>Methotrexate &gt;50 mg/m<sup>2</sup> &lt;250 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Mitomycin</li> <li>Mitoxantrone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Omacetaxine</li> <li>Paclitaxel</li> <li>Paclitaxel-albumin</li> <li>Pemetrexed</li> <li>Pentostatin</li> <li>Pralatrexate</li> <li>Romidepsin</li> <li>Thiotepa</li> <li>Topotecan</li> <li>Ziv-aflibercept</li> </ul>
Minimal emetic risk (<10% frequency of emesis) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alemtuzumab</li> <li>Asparaginase</li> <li>Bevacizumab</li> <li>Bleomycin</li> <li>Bortezomib</li> <li>Cetuximab</li> <li>Ciadririne</li> <li>(2-chlorodeoxyadenosine)</li> <li>Cytarabine &lt;100 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Decitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Denileukin diftitox</li> <li>Dexrazoxane</li> <li>Fludarabine</li> <li>Interferon alpha ≤5 million IU/m<sup>2</sup></li> <li>Iplimumab</li> <li>Methotrexate ≤50 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Nelarabine</li> <li>Ofatumumab</li> <li>Panitumumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pegaspargase</li> <li>Peginterferon</li> <li>Pertuzumab</li> <li>Rituximab</li> <li>Temsirolimus</li> <li>Trastuzumab</li> <li>Valrubicin</li> <li>Vinblastine</li> <li>Vincristine</li> <li>Vincristine (liposomal)</li> <li>Vinorelbine</li> </ul>

Imagen 5. Clasificación citostáticos intravenosos NCCN 2014.

## Clasificación de los citostáticos orales según la guía de la NCCN año 2014

 National Comprehensive Cancer Network® <b>NCCN Guidelines Version 2.2014</b> <b>Antiemesis</b>		<a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Antiemesis Table of Contents</a> <a href="#">Discussion</a>	
<b>EMETOGENIC POTENTIAL OF ORAL ANTINEOPLASTIC AGENTS<sup>1</sup></b>			
LEVEL	AGENT		
Moderate to high	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altretamine</li> <li>Busulfan (≥4 mg/day)</li> <li>Crizotinib</li> <li>Cyclophosphamide (≥100 mg/m<sup>2</sup>/day)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estramustine</li> <li>Etoposide</li> <li>Lomustine (single day)</li> <li>Mitotane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procarbazine</li> <li>Temozolomide (&gt;75 mg/m<sup>2</sup>/day)</li> <li>Vismodegib</li> </ul>
Minimal to low	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib</li> <li>Bexarotene</li> <li>Bosutinib</li> <li>Busulfan (&lt;4 mg/day)</li> <li>Cabozantinib</li> <li>Capecitabine</li> <li>Chlorambucil</li> <li>Cyclophosphamide (&lt;100 mg/m<sup>2</sup>/day)</li> <li>Dasatinib</li> <li>Dabrafenib</li> <li>Erlotinib</li> <li>Everolimus</li> <li>Fludarabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gefitinib</li> <li>Hydroxyurea</li> <li>Imatinib</li> <li>Lapatinib</li> <li>Lenalidomide</li> <li>Melphalan</li> <li>Mercaptopurine</li> <li>Methotrexate</li> <li>Nilotinib</li> <li>Pazopanib</li> <li>Pomalidomide</li> <li>Ponatinib</li> <li>Regorafenib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ruxolitinib</li> <li>Sorafenib</li> <li>Sunitinib</li> <li>Temozolomide (≤75 mg/m<sup>2</sup>/day)<sup>x</sup></li> <li>Thalidomide</li> <li>Thioguanine</li> <li>Topotecan</li> <li>Trametinib</li> <li>Tretinoin</li> <li>Vandetanib</li> <li>Vemurafenib</li> <li>Vorinostat</li> </ul>

Adapted with permission from:

Imagen 6. Clasificación citostáticos orales NCCN 2014.

## 2.4. Bases farmacológicas para el tratamiento antiemético

El tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia resulta menos eficaz que la prevención de estas. La profilaxis, es pues, el objetivo principal de la terapia antiemética.

Además cabe destacar que las formulaciones tanto orales como intravenosas de antieméticos son equivalentes en cuanto a eficacia, teniendo en cuenta que los antieméticos administrados por vía oral tardan de 30 a 120 minutos en alcanzar el efecto deseado.

En el tratamiento antiemético contamos con varios fármacos agrupados en distintas clases según su mecanismo de acción los cuales, generalmente en la práctica clínica, se utilizan asociados en forma de protocolos. El tratamiento profiláctico debe iniciarse antes de la quimioterapia y la duración de dicha profilaxis deberá ajustarse a la intensidad y severidad de la emesis esperada.

A pesar de que existen tratamientos antieméticos adecuados pueden resultar ineficaces, por lo que es necesario un tratamiento de rescate. En cuanto al tratamiento de rescate, el protocolo general es añadir fármacos distintos a los que se han utilizado. Si se consigue controlar la emesis, elevar el tratamiento antiemético un nivel en el siguiente ciclo, y si no se consigue controlar la emesis, evaluar el cambio del tratamiento antiemético que recibe el paciente.

### 1. Antidopaminérgicos

-*Ortopramidas: metoclopramida.* Se trata de un antagonista del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> que actúa a nivel central y periférico y presenta actividad procinética en el tracto gastrointestinal. Su empleo está limitado por sus efectos adversos, que incluyen las reacciones extrapiramidales y distónicas, diarrea y sedación. En aquellos pacientes que están recibiendo quimioterapia de bajo potencial emetógeno la metoclopramida permite alcanzar un control completo de la emesis. Hoy en día también se utiliza como tratamiento de rescate.

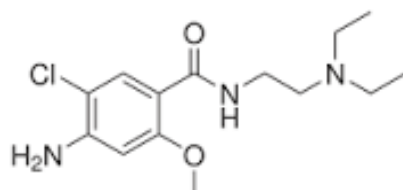


Imagen 7. Metoclopramida

-*Fenotiazinas: clorpromazina, proclorperazina.* Actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos a nivel central. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones extrapiramidales, la debilidad, la hipotensión y la sedación.

-*Butirofenonas: haloperidol.* Pueden utilizarse como tratamiento de rescate. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones extrapiramidales, insomnio, ansiedad, somnolencia y confusión.

## 2. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (BZD) no han mostrado actividad antiemética intrínseca como agentes individuales; sin embargo, han demostrado ser útiles como coadyuvantes asociadas a otros antiméticos. Lorazepam constituye el fármaco más empleado en este ámbito. Sus características sedantes, ansiolíticas y amnésicas han sido empleadas con éxito en el control de la emesis anticipatoria.

## 3. Corticoides

En monoterapia son eficaces para el control tanto de la emesis aguda como de la emesis retardada causada por agentes quimioterápicos de bajo poder emetógeno. Los dos corticoides más empleados como antieméticos son dexametasona y metilprednisolona. En combinación con otros antieméticos, son eficaces en el control de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos en pacientes tratados con quimioterapia de riesgo emetógeno alto y moderado.

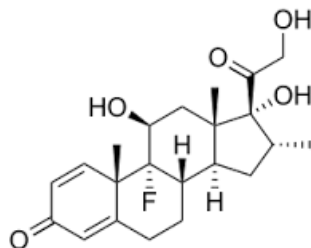


Imagen 8. Dexametasona

Se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos que la combinación incrementa el umbral antiemético, concretamente dexametasona aumenta la respuesta antiemética cuando se emplea con los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> y los antagonistas NK-1. Los efectos adversos más frecuentes asociados a los corticoides son euforia, ansiedad, insomnio, aumento del apetito, hiperglucemia y retención de líquidos.

## 4. Cannabinoides

Los cannabinoides sintéticos han demostrado poseer efecto antiemético, especialmente en quimioterapia de riesgo emetógeno bajo-moderado. Además alguno de los efectos secundarios como son la sedación o la euforia, pueden resultar beneficiosos para el paciente. En el caso de España este grupo de compuestos no se encuentran dentro de las guías clínicas, pero sí es

verdad que en algunos países están autorizados para la prevención de la emesis causada por la quimioterapia cuando ha fracasado el tratamiento de referencia.

### 5. Antagonistas de la serotonina (antagonistas 5-HT<sub>3</sub>)

La serotonina es el principal neurotransmisor responsable de la emesis tras la quimioterapia y la radioterapia. Estos fármacos son antagonistas potentes y selectivos de los receptores 5-HT<sub>3</sub>. Se consideran antieméticos de elevado índice terapéutico y resultan muy efectivos en el tratamiento y prevención de N/V asociados a quimioterapia.

En la actualidad se cuenta con compuestos de primera generación entre los que se encuentran, dolasetrón, granisetrón (Kytril®), ondansetrón (Zofrán®), ramosetrón y tropisetrón y un agente de segunda generación denominado palonosetrón.

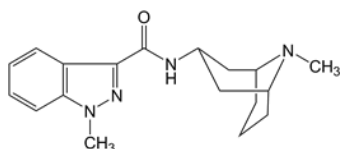


Imagen 9. Granisetrón

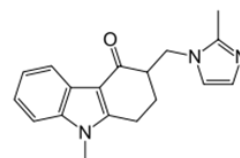


Imagen 10. Ondansetrón

Dentro de los compuestos de primera generación un gran número de ensayos clínicos han puesto de manifiesto los siguientes puntos:

- Todos ellos parecen igualmente efectivos a las dosis recomendadas.
- Mayores dosis de las recomendadas para cada fármaco no incrementa sus efectos.
- Su eficacia mejora significativamente si se asocian a otros corticoides.
- Sus formulaciones orales son tan efectivas como sus formulaciones intravenosas

Los efectos adversos más frecuentes en este grupo de fármacos de primera generación son cefalea, alteraciones transitorias del electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), somnolencia, estreñimiento, y elevación de las transaminasas.

En cuanto al palonosetrón, presenta de 30 a 100 veces más afinidad por los receptores 5-HT<sub>3</sub> que los compuestos de primera generación, así como una mayor vida media.

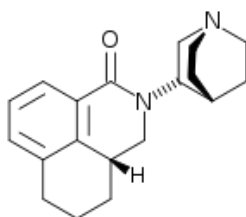


Imagen 11. Palonosetrón

### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que, quizás por la mayor vida media del fármaco, el palonosetron junto con dexametasona produce menos episodios de emesis retardada que el granisetron con dexametasona.

La guía clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomienda palonosetron como el antagonista 5-HT<sub>3</sub> preferente para pacientes que reciben quimioterapia de riesgo emético moderado.

#### 6. Antagonistas de la neurocinina 1 (receptor NK-1)

Aprepitant es un nuevo antiemético con un mecanismo de acción novedoso, bloquea de forma selectiva el receptor de la neurocinina 1 en los sistemas nerviosos periférico y central, por lo que reduce la estimulación de la respuesta emética. Está indicado en la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos asociados a quimioterapia antineoplásica altamente emetógena y moderadamente emetógena en adultos. Este fármaco se administraba por vía oral, pero en la actualidad se ha visto que administrando su profármaco (fosaprepitant) por vía intravenosa no solo se mantiene la eficacia clínica, sino que además se mejora la adherencia del paciente al tratamiento.

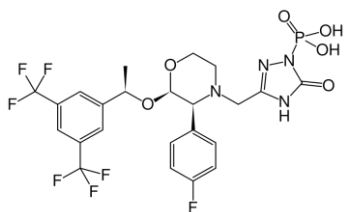


Imagen 12. Fosaprepitant

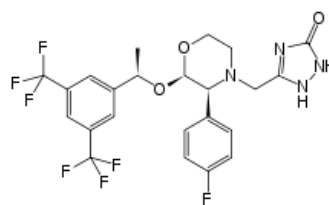


Imagen 13. Aprepitant

Para valorar la eficacia de aprepitant se llevan a cabo dos ensayos aleatorios doble ciego donde se comparan los resultados con el tratamiento estándar; observándose que el número de pacientes que no habían sufrido episodios eméticos era mayor en el régimen con aprepitant que en el régimen llevado a cabo con el tratamiento estándar.

En estudios llevados a cabo posteriormente la eficacia del régimen de aprepitant se mantuvo durante todos los ciclos.

Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant las reacciones adversas van a ser debidas al fármaco y no al profármaco. Entre ellas las más notificadas son fatiga, aumento de la alanina aminotransferasa, dispepsia, cefalea, estreñimiento y disminución del apetito.

Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

En el hospital existe un protocolo en el uso de antieméticos que es el siguiente:

• **Esquemas de tratamiento antiemético en quimioterapia altamente emetógena**

<b>Día 1 (fase aguda): 30 minutos antes de QT</b>	<b>Días posteriores (Fase diferida)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Fosaprepitant 150 mg (Ivemend®) iv: administrar entre 20-30 minutos.</li> <li>❖ Antagonista 5-HT: Granisetrón 1 mg (kytril®) iv ó Ondansetrón 8-16 mg (Zofrán®) iv ó Palonosetrón 0,25mg (Aloxi®) iv (preferentemente)</li> <li>❖ Dexametasona 12 mg iv ó vo</li> </ul>	<p><b>Día 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dexametasona 8 mg vo (desayuno)</li> </ul> <p><b>Días 3 y 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dexametasona 8 mg vo (2 veces al día)</li> </ul>
+/- Lorazepan 0,5-2mg/6h. vo ó sublingual ó iv.	+/- Lorazepan 1 mg/12h. vo ó sublingual.

• **Esquema de tratamiento antiemético en quimioterapia moderadamente emetógena**

<b>Día 1 (fase aguda): 30 minutos antes de QT</b>	<b>Días posteriores (Fase diferida)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Antagonista 5-HT: Granisetrón 1 mg (Kytril®) i.v ó Ondansetrón 8-16 mg (Zofrán®) i.v ó Palosetrón 0,25 mg (Aloxi®) (preferentemente)</li> <li>❖ Dexametasona 12 mg i.v ó v.o.</li> </ul>	<p>Día 2 y 3:</p> <p>Dexametasona 8 mg v.o (desayuno)</p> <p>ó</p> <p>Antagonistas de 5-HT: Granisetrón 1-2 mg/día v.o ó Ondansetrón 16 mg/día v.o</p> <p>ó</p> <p>Fosaprepitant 150 mg (Ivemend®) iv</p>
+/- Fosaprepitant 150 mg (Ivemend®) i.v +/- Lorazepan 0,5-2 mg/6h. V.o ó sublingual ó i.v.	+/- Lorazepan 1mg/12h. vo ó sublingual



• **Esquema de tratamiento antiemético en quimioterapia de bajo riesgo emetógeno**

<b>Día 1 (fase aguda): 30 minutos antes de QT</b>	<b>Días posteriores (fase diferida)</b>
<p><i>Metoclopramida</i> 10-40 mg (Primperan®) vo ó iv</p> <p>ó</p> <p><i>Dexametasona</i> 12 mg i.v ó</p>	No precisa

**4. OBJETIVOS**

El objetivo principal es la realización de un estudio prospectivo-descriptivo de la utilización de protocolos antieméticos de quimioterapia altamente emetógena en el Hospital de día Oncología durante el período del 16/02/2015 al 3/03/2015.

**5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se han recogido las prescripciones médicas de oncología provenientes del Hospital de día de Oncología del hospital terciario.

Estas prescripciones se corresponden con pacientes que están recibiendo protocolos de antiemesis emetógena alta. Comprobamos si los protocolos de los pacientes se corresponden con el protocolo de uso de antieméticos de dicho hospital.

**6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Contamos con 43 pacientes que habían recibido el protocolo de antiemesis altamente emetógeno (fosaprepitant). Estos pacientes se clasificaron en 3 grupos dependiendo del potencial emetógeno de la quimioterapia recibida.

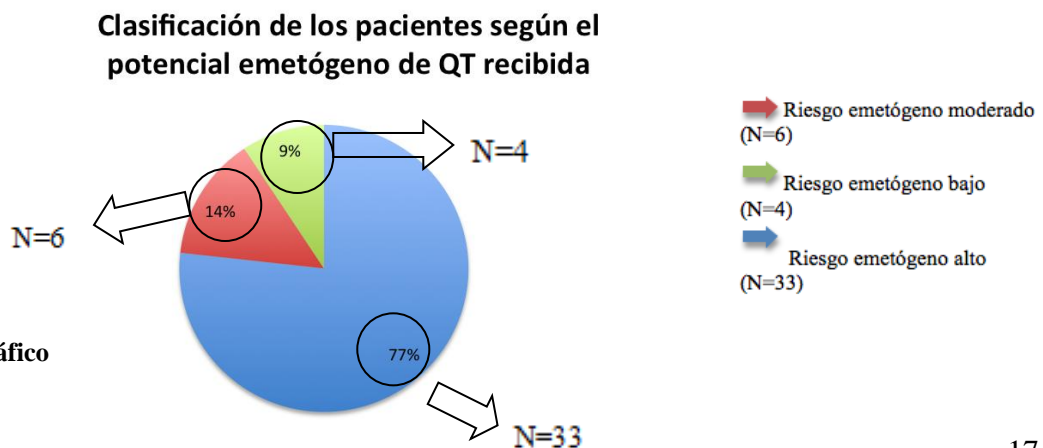
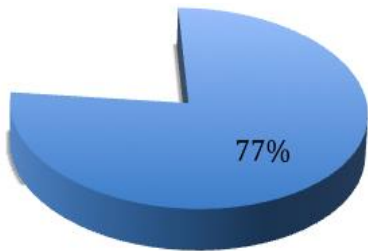


Imagen 14. Gráfico

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

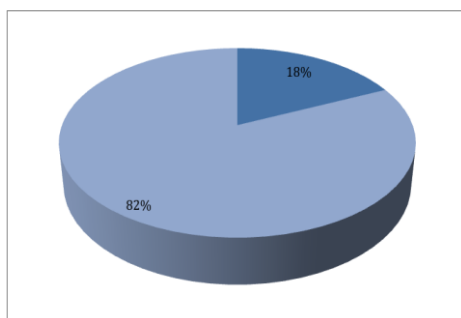
Entre los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (77%) (N=33) los diagnósticos fueron los siguientes:



- cáncer de mama: 48% (N=16)
- cáncer de pulmón: 27% (N=9)
- neoplasia vejiga urinaria: 6% (N=2)
- neoplasia de esófago: 3% (N=1)
- sarcoma de Ewing: 3% (N=1)
- cabeza-cuello: 3% (N=1)
- neoplasia ovario: 3% (N=1)
- vejiga urinaria: 3% (N=1)
- osteosarcoma: 3% (N=1)

Imagen 15. Gráfico

Respecto al protocolo de antiemesis prescrito en estos 33 pacientes, un 18% (N=6) no se corresponden con el protocolo de antiemesis altamente emetógeno establecido en el hospital, mientras que un 82% (N=27) siguen el protocolo correctamente.



No cumplen el protocolo antiemético (18%) (N=6)



Cumplen el protocolo de antiemesis (82%) (N=27)

Imagen 16. Gráfico

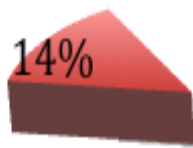
Las causas por las que este 18% (N=6) de los pacientes no están cumpliendo el protocolo antiemético son las siguientes:

- A 5 pacientes no se les había pautado el setrón dentro del protocolo antiemético alto.
- Al paciente restante no se le había añadido el corticoide.

### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

Sobre la mayoría de los pacientes 84%(N=5) se realizó intervención farmacéutica. El farmacéutico se puso en contacto con el médico para que modificase la prescripción añadiendo el fármaco que faltaba.

**El segundo grupo de pacientes son aquellos que fueron tratados con quimioterapia moderadamente emetógena (14%) (N=6). Los diagnósticos que presentaban fueron:**



- cáncer de pulmón: 65% (N=4)
- cabeza-cuello: 16% (N=1)
- cáncer de mama: 16% (N=1)

**Imagen 17. Gráfico**

Se llevó a cabo intervención farmacéutica en todos los casos:

-Al 67% (N=4) de los pacientes de este grupo se les había prescrito este protocolo de antiemesis de forma justificada por las propias características del paciente ya que referían haber tenido episodios de emesis en ciclos anteriores

-En el 33% (N=2) de los pacientes la prescripción era errónea debido a un cambio de tratamiento de cisplatino, el cual es muy nefrotóxico, a carboplatino. A pesar de este cambio el médico no modificó el protocolo de antiemesis del ciclo anterior que era altamente emetógeno.

**El último grupo de pacientes son los tratados con quimioterapia de bajo riesgo emetógeno (9%) (N=4)**



- cáncer de pulmón: 50% (N=2)
- cáncer urotelial de vejiga: 25% (N=1)
- neoplasia de cervix uterino: 25% (N=1)

**Imagen 18. Gráfico**

Sobre este grupo de pacientes tratados con quimioterapia de riesgo emetógeno bajo que están recibiendo profilaxis antiemética alta se ha realizado intervención farmacéutica. El motivo que justifica este error de prescripción es que dichos pacientes estuvieran previamente con quimioterapia altamente emetógena y no se les haya modificado la profilaxis como es el caso

### Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.

de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que en la primera parte del ciclo el tratamiento es con cisplatino+gemcitabina (altamente emetógeno) y en la segunda parte del ciclo se pasa a un tratamiento con gemcitabina (moderadamente emetógeno), es lo que ocurrió en el 68% de los pacientes mientras que el 32% restante eran pacientes con cáncer de pulmón microcítico en el que el ciclo comienza con platinos+etopósidos (riesgo emetógeno alto) y posteriormente se pasa a tratamiento con topotecán (riesgo emetógeno bajo).

Si lo miramos desde una perspectiva global, del total de pacientes estudiados (N=43) a un 28% (N=12) de ellos no se les había prescrito el protocolo de profilaxis antiemética de acuerdo al protocolo del hospital y el 72% (N=31) restante estaban correctamente prescritos. De este 28% (N=12) se realizó intervención farmacéutica sobre el 94% (N=11) de ellos, siendo el único paciente no intervenido el que le faltaba el corticoide del protocolo.

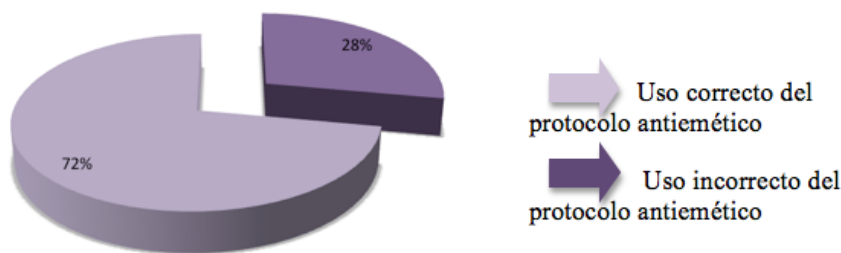


Imagen 19. Gráfico

## 7. CONCLUSIONES

-Entre el porcentaje de pacientes que se encontraban dentro de un protocolo antiemético no adecuado al protocolo de uso del hospital se debía a:

- Cambios en la quimioterapia.
- Tratamiento correspondiente a otra parte del ciclo.

-Esta discordancia con el protocolo de uso del hospital no llega al paciente puesto que el farmacéutico se pone en contacto con el enfermero del Hospital de Día de Oncología antes de que se ponga la profilaxis, a la vez que se pone en contacto con el médico para que modifique su prescripción.

-El protocolo de antiemesis altamente emetógeno se cumple en la mayoría de los casos siendo esencial la intervención farmacéutica.

## 8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Abad Esteve A, Lluch Henández A, Martín Jiménez M, Mendiola Fernández C, Protocolo en Oncología. Vol. 2. 4ª Ed. Madrid: YOU & US. 2009
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid: AEMPS; 2015 (acceso marzo de 2015). Centro de información online de medicamentos (CIMA). Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)
3. Aranda Aguilar E, Constenia Figueiras M, Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, Gascón Vilaplana P, Guillem Porta V, Martín-Algarra S. Guías de práctica clínica sobre antieméticos en oncología. Grupo de trabajo sobre antieméticos en oncología. 2005.
4. Blasco Cordellat A, Caballero C, Camps Herrero C. Toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Servicio de oncología médica.
5. Casado G, Herrero A, Ginés J. .Emesis y quimioterapia. Formación: Curso de farmacia oncológica. 2010; Modulo 2 (4): 50-64.
6. European Medicines Agency (EMA). Londres: 2015.(acceso marzo de 2015) European Public Assesment Report (EPAR). Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. Ginés Rubio J, Sánchez Pedroche A. Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. Recomendaciones actuales. Farm Hosp. 2000; 24(4):187-214.
8. Hesketh PJ. Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting [internet]. Up to date. 2014 (acceso: marzo de 2015). Disponible en: [www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-prediction-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting?source=search\\_result&search=oncology+emetic&selectedTitle=7~150](http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-prediction-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting?source=search_result&search=oncology+emetic&selectedTitle=7~150)
9. Hesketh PJ. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting [internet]. Up to date. 2014 (acceso: marzo de 2015). Disponible en: [www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting?source=see_link)
10. Longstreth GF, Hesketh PJ. Characteristics of antiemetic drugs [internet]. Up to date. 2014 (acceso 9-marzo-2015). Disponible en: [www.uptodate.com/contents/characteristics-of-antiemetic-drugs?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/characteristics-of-antiemetic-drugs?source=see_link)
11. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Antiemetic Guideline 2013. (acceso: 9-marzo-2015) Disponible en [www.mascc.org](http://www.mascc.org)
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology versión:2.2014 (acceso: 9-marzo-2015) Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
13. The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assesment Report (EPAR). Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
14. Vera R, Martínez M, Salgado E, Láinez N, Illarramendi JJ, Albístur JJ. Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia

**Experiencia en el uso de protocolos antieméticos en un hospital terciario.**