



Universidad del Azuay

Facultad de Ciencias Médicas

Escuela de Medicina

**Aprepitant en el tratamiento de náusea
y vómito inducidos por quimioterapia
altamente emetogénica**

**Trabajo de graduación previo a la obtención del título de
MEDICO**

Autoras: Sandra Duque Espinoza

Gabriela Gárate Correa

Director: Dr. Galo Duque Proaño

Cuenca, Ecuador

2012

**Aprepitant en el tratamiento de náusea
y vómito inducidos por quimioterapia
altamente emetogénica**

**Duque. Sandra¹, Gárate. Gabriela¹, Duque. Galo², Cazar. María
Elena³.**

Duque. Sandra, Gárate. Gabriela**.
Hospital del I.E.S.S. de Cuenca - Ecuador
Hospital "Santa Inés

SD: sandyduque17@hotmail.com

GG: gabbyga_88@hotmail.com

Dirección para entrega de correo:

Timoleón Carrera y Ezequiel Márquez, primer piso, La Floresta, El Batán, Cuenca,
Ecuador.

[593] 72 817528

Fecha de recepción del proyecto: 15, Diciembre, 2011.

Fecha de aceptación para la elaboración: 16, Enero, 2012.

CODIGO TESIS DE LA UDA

2012 36130 40966

RESPONSABILIDAD

Las autoras asumimos toda la responsabilidad personal y académica generada por el levantamiento de datos, análisis estadístico, conclusiones, recomendaciones y conceptos vertidos en relación con el presente Trabajo de Investigación.

DEDICATORIA

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y darme la fuerza y valentía para lograr mis objetivos, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido indispensables en mi vida.

A mis padres, Melba y Gustavo y a mis hermanos, Vane, Gaby y Adrián, por ser mi pilar fundamental, en toda mi educación, tanto académica como en la vida, por hacerme la persona que soy, por la confianza y seguridad que siempre pusieron en mí, por su apoyo y amor incondicional.

Sandra Duque Espinoza

Este proyecto se lo quiero dedicar en primer lugar a Dios, ya que él con su bendición me ha permitido alcanzar muchas metas en mi vida.

A mis padres, mi abuelita y mis hermanos, ellos día a día me dieron fuerzas, valor y su apoyo incondicional para seguir adelante. Gracias por estar siempre conmigo, sus ánimos, sus palabras apropiadas y sabias, y su amor es lo que me ha ayudado a llegar en donde estoy en estos momentos.

Gabriela Gárate Correa

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios por habernos permitido terminar este proyecto.

A nuestro directo de tesis, Dr. Galo Duque, quien nos guió, apoyó y con su amplia experiencia nos ayudo día a día para lograr este objetivo.

A la Dra. María Elena Cazar y al Dr. Fray Martinez por apoyarnos con la metodología de este trabajo.

Sandra Duque Espinoza

Gabriela Gárate Correa

INDICE DE CONTENIDOS

Información.....	ii
Responsabilidad	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Indice de Contenidos	vi
Indice de Ilustraciones y Cuadros	vii
Indice de Anexos	viii
Resumen	ix
Abstract	x
Introducción	1
Objetivos	6
Diseño Metodológico	7
Marco Teórico	11
Cronograma de actividades.....	24
Resultados	25
Discusión	32
Conclusiones	33
Referencias Bibliográficas	34
Anexo 1: Formulario de Recolección de Datos	37
Anexo 2: Intensidad de la Náusea y Vómito, Guía INC USA	39

INDICE DE ILUSTRACIONES Y CUADROS

Tabla No. 1 : Guías de la ASCO para tratamiento de emesis por Quimioterapia	4
Tabla No. 2 : Criterios de terminología comunes del Instituto Nacional del Cáncer para fenómenos adversos: Náusea y vómitos	12
Tabla No. 3 : Dosis y esquemas recomendados de administración de agentes antieméticos según la categoría de riesgo	18
Tabla No. 4 : Posología y régimen de Aprepitant en quimioterapia altamente y moderadamente emetogénica	21
Tabla No. 5 : Estudio de eficacia del Aprepitant	23
Tabla No. 6 : Tabla Basal de Factores Relacionados con el Paciente y Tipo de Tratamiento. Cuenca 2012	27
Tabla No. 7 : Relación entre Condición de los Pacientes y Grado de Vómito	28
Tabla No. 8 : Grados de Náusea y Vómito y Tipo de Tratamiento. Cuenca. 2012	29
Tabla No. 9 : Efectos Colaterales y Tipo de Tratamiento. Cuenca. 2012	30
Tabla No. 10 : Pruebas de Laboratorio Clínico y Tipo de Tratamiento. Cuenca. 2012	31

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1	: Formulario de Recolección de Datos	37
Anexo 2	: Intensidad de la Náusea y Vómito, Guía INC USA.....	39

RESUMEN

Se estudian 23 pacientes oncológicos, para comprobar la eficacia del “Aprepitant” en control de emesis provocada por administración de quimioterapia altamente emetogénica. 12 de ellos recibieron Tratamiento Antiemético Estándar + “Aprepitant”, y 11 recibieron Tratamiento Antiemético Estándar (Corticoide + Inhibidor de la serotonina).

Náusea y vómito fueron más frecuentes en pacientes con antecedentes depresivos y de emesis gravídica, tratamiento quimioterápico previo y deficiente estado funcional. También, “Aprepitant” produjo mayor número de efectos secundarios, incluidos bradicardia y elevación de transaminasas. Los pacientes que recibieron “Aprepitant” tuvieron menor intensidad y frecuencia de Náusea y Vómito que los del grupo control, con significancia estadística.

Conclusión: “Aprepitant” es útil en el control de la Emesis inducida por quimioterapia altamente emetogénica.

Palabras Clave: Aprepitant, náusea, vómito, quimioterapia altamente emetogénica.

ABSTRACT

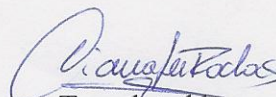
Twenty three oncologic patients were studied in order to prove the efficacy of "Aprepitant" in the control of emesis caused by the administration of highly emetogenic chemotherapy. Twelve patients received Anti-emetic Standard Treatment + "Aprepitant", and eleven received Anti-emetic Standard Treatment (Corticoid + serotonin inhibitor).

Nausea and vomit were more frequent in patients with depression and emesis gravidarum background, previous chemotherapy treatment, and deficient functional status. In addition, "Aprepitant" caused a larger number of secondary effects, including bradycardia and transaminase elevation. Patients who received "Aprepitant" presented statistically significant fewer amounts of nausea and vomiting than those of the control group.

Conclusion: "Aprepitant" is useful for the control of emesis induced by highly emetogenic chemotherapy.

Key words: Aprepitant, nausea, vomit, highly emetogenic chemotherapy.




Translated by,
Diana Lee Rodas

INTRODUCCIÓN

El cáncer se trata con una variedad de enfoques terapéuticos, tales como la radiación, cirugía y quimioterapia, dependiendo del tipo de cáncer y del estadio en que es diagnosticado.

Los pacientes han identificado de manera consistente la náusea y el vómito entre los efectos secundarios más angustiantes y temidos de la quimioterapia del cáncer, provocando inclusive la suspensión del tratamiento en variado número de casos ⁽¹⁾. La náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia (CINV) resultan del uso de ciertas drogas para tratar el cáncer.

La náusea y el vómito son problemas comunes en los pacientes con cáncer a lo largo de la trayectoria de su enfermedad. Si estos pacientes están experimentando las etapas avanzadas de cáncer de sistema digestivo o recibiendo dosis altas de cisplatino, con el mejor tratamiento antiemético disponible aproximadamente la mitad de ellos presentan náusea, vómito o ambos. Las causas de estos síntomas son diversas, e incluyen la administración de medicación, terapia de radiación y el propio efecto del cáncer en sí. ⁽²⁾

La náusea y el vómito causados por la administración de quimioterapia se clasifican de conformidad con la ocurrencia de los síntomas relacionados con la administración de la quimioterapia:

- **CINV Anticipatoria:** Se presenta antes de la administración de la quimioterapia. Se cree que es debida a “recuerdos guardados en el cerebro” de anteriores sesiones de administración de fármacos anti-cancerosos que provocaron intensos episodios de náusea y vómito en el paciente receptor.

- **CINV Aguda:** Ocurre dentro de las primeras 24 horas (Día 1) después de la quimioterapia. Típicamente da inicio dentro de la primera a la cuarta hora de administración de la quimioterapia y alcanza el pico máximo entre las 4 a 12 horas.
- **CINV Tardía:** Los síntomas aparecen entre las 25 a 120 horas de administración de la quimioterapia (Días 2-5) y pueden durar hasta 5 a 7 días.

La náusea y el vómito causados por la quimioterapia son procesos complejos que no se comprenden plenamente, pero incluyen la liberación de varios neurotransmisores en el cerebro y en el tracto gastro-intestinal.⁽³⁾

La náusea y el vómito se han colocado en la lista de los factores más temidos por los pacientes que reciben quimioterapia. Un inadecuado control de la emesis significa desmejoramiento en la calidad de vida e incremento del riesgo general en pacientes que reciben quimioterapia.

La posibilidad de presentar emesis por administración de fármacos anticancerosos, hace que este Riesgo Emetogénico clasifique a esos fármacos en cuatro grupos:⁽⁴⁾

- **Altamente Emetogénicos:** El 90% de pacientes presentarán náusea y vómito.
- **Moderadamente Emetogénicos:** Del 30 al 90% de pacientes presentarán náusea y vómito.
- **Poco Emetogénicos:** Del 10 al 30% de pacientes presentaran náusea y vómito.
- **Mínimamente Emetogénicos:** Menos del 10% de pacientes presentarán náusea y vómito.

La emesis mal controlada afecta significativamente la calidad de vida y aumenta el riesgo de no cumplimiento del tratamiento. Sustanciales progresos se han realizado en la última década en el desarrollo de mejores y más eficaces fármacos para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia.^(5,6)

Varios factores han contribuido a los avances terapéuticos en este campo, incluyendo nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la emesis, el reconocimiento del valor de la terapia de combinación de antieméticos, la terapia de adaptación, tanto para la emesis aguda y la emesis tardía, y el desarrollo de nuevos fármacos antieméticos, en particular los antagonistas selectivos del receptor de tipo 3 de serotonina (5-hydroxytyptamine (5-HT3). Actualmente hay tres antagonistas 5-HT3 (dolasetrón, granisetrón y ondansetrón) aprobados para su uso en los Estados Unidos.⁽⁷⁾

Factores de riesgo para desarrollar CINV incluyen: ser mujer, tener menos de 50 años al momento de la terapia, padecer de mareos por movimiento y tener un historial de consumo mínimo o ninguno de alcohol.⁽⁸⁾ La investigación de la emesis provocada por drogas anticancerosas inicia en la década de 1980 estudiando pacientes que recibían cisplatino o doxorubicina y administrándoseles un antiemético + un corticosteroide.

En la década de 1990, fue práctica común el realizar tratamiento antiemético utilizando una combinación de fármacos antieméticos + un corticosteroide + un antagonista del receptor de 5-HT3 de la serotonina, combinación que disminuyó la emesis por quimioterapia pero no en porcentajes muy importantes. A finales del siglo XX, fue descubierta una nueva clase de antiemético: el antagonista de la sustancia P de los receptores de neuroquinina (NK1), que con su presencia revolucionaron el tratamiento de la emesis, fundamentalmente la provocada por administración de quimioterapia. Ejemplo de ello es el Aprepitant.

Las actuales Guías de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para tratamiento de emesis por quimioterapia ^(9,10), de acuerdo a la categoría de riesgo emético recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento (*Tabla 1*):

Tabla No. 1.- Guías de la ASCO para tratamiento de emesis por quimioterapia.

Categoría de riesgo emético	Pautas de ASCO	Pautas de NCCN
Riesgo alto (90%)	La prequimioterapia recomendada incluye una combinación de tres medicamentos: antagonista del receptor de 5-HT ₃ , dexametasona y Aprepitant.	Prequimioterapia con un antagonista del receptor de 5-HT ₃ (ondansetrón, granisetron, dolasetron o palonosetrón), dexametasona (12 mg) y Aprepitant (125 mg), con lorazepam o sin este.
	Para los pacientes que reciben cisplatino y otros medicamentos de riesgo emético alto, se recomienda la combinación de dos fármacos: dexametasona y Aprepitant para prevenir la emesis diferida.	Para prevenir la emesis diferida, dexametasona (8 mg) los días 2–4 más Aprepitant (80 mg) los días 2 y 3, con o sin lorazepam los días 2–4.
Riesgo moderado (30–90%)	Para pacientes que reciben una antraciclina y ciclofosfamida, se recomienda la prequimioterapia con la combinación de tres fármacos: un antagonista del receptor de 5-HT ₃ , dexametasona y Aprepitant; para la prevención de la emesis diferida se recomienda Aprepitant solo los días 2 y 3.	Para los pacientes que reciben una antraciclina y ciclofosfamida, y para pacientes que reciben otros tipos de quimioterapia de riesgo emético moderado (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, irinotecán o metotrexato), se recomienda un antagonista del receptor de 5-HT ₃ (ondansetrón, granisetron, dolasetron o palonosetrónb), dexametasona (12 mg) y Aprepitant (125 mg), con lorazepam o sin este; para otros pacientes no se recomienda Aprepitant.
	Para pacientes que reciben otros tipos de quimioterapia de riesgo emético moderado, se recomienda prequimioterapia con la combinación de dos fármacos de un antagonista del receptor de 5-HT ₃ y dexametasona; para prevenir la emesis diferida se recomienda un régimen con un solo fármaco: dexametasona o un antagonista del receptor de 5-HT ₃ los días 2 y 4.	Para la prevención de la emesis diferida, se recomienda dexametasona (8 mg) o un antagonista del receptor de 5-HT ₃ los días 2–4 o, si se usa en el día 1, Aprepitant (80 mg) los días 2 y 3, con o sin dexametasona (8 mg) los días 2–4, con o sin lorazepam los días 2–4.

Categoría de riesgo emético	Pautas de ASCO	Pautas de NCCN
Riesgo bajo (10–30%)	Se recomienda dexametasona (8 mg); no se recomienda el uso preventivo de antieméticos para la emesis diferida.	Se recomienda metoclopramida, con o sin difenhidramina; dexametasona (12 mg) o proclorperazina, con o sin lorazepam.
Riesgo mínimo (10%)	No se administran antieméticos en forma rutinaria ni antes ni después de la quimioterapia.	No se brinda profilaxis de rutina. Considerar el uso de los antieméticos listados bajo profilaxis primaria como tratamiento.

Fuente: American Society of Clinical Oncology. 2011.

El Aprepitant se comercializa en muchos países alrededor del mundo desde hace aproximadamente 6 años. Ha sido evaluado con varios estudios fase III doble ciego, randomizados; en todos ellos se concluyó que los resultados de los criterios principales de valoración fueron estadísticamente significativos y que en los pacientes que recibieron Aprepitant se demostró su efectividad en relación al control de la emesis provocada por administración de quimioterapia oncológica.

Aprepitant recién ingresó en Ecuador para su comercialización hace menos de un año, por lo que hemos considerado oportuno y necesario realizar este estudio, para confirmar la eficacia de este fármaco para el control de la emesis en pacientes que reciban quimioterapia oncológica.

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar la eficacia antiemética aguda y tardía del Aprepitant y sus efectos secundarios en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia altamente emetogénica.

Objetivos específicos:

- 1) Evaluar la respuesta antiemética del Aprepitant en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia altamente emetogénica.
- 2) Utilizar nuevas drogas antieméticas, disponibles ya en nuestro país, para tratamiento coadyuvante de náusea y vómito provocados por administración de quimioterapia altamente emetogénica.
- 3) Mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia altamente emetogénica.
- 4) Evaluar los efectos secundarios provocados por el Aprepitant.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Es un estudio experimental fase III, randomizado.

Area de estudio: Pacientes de los servicios de Oncología del Hospital del I.E.S.S. de Cuenca - Ecuador y del Hospital "Santa Inés" de esta misma ciudad.

Universo y muestra: El universo de estudio estuvo comprendido por 23 pacientes de los servicios de Oncología de las instituciones de salud antes mencionadas, en el período comprendido entre enero y junio del año 2012. De éstos, 12 pacientes recibieron Tratamiento Antiemético Estándar + Aprepitant, y 11 fueron tratados solamente con el Tratamiento Antiemético Estándar.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de neoplasia maligna.
- 2) Pacientes mayores de 18 años que recibirán tratamiento quimioterápico altamente emetogénico en los Servicios de Oncología del Hospital del I.E.S.S. de Cuenca y del Hospital "Santa Inés" de esta misma ciudad, cuyo esquema de medicación antineoplásica incluya la administración de cisplatino y/o doxorubicina y/o ifosfamida.

Criterios de Exclusión:

- 1) Pacientes menores de 18 años.

- 2) Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de neoplasia maligna que recibirán fármacos antineoplásicos no considerados altamente emetogénicos.

Hipótesis:

- 1) Aprepitant en combinación con la Terapia Antiemética Estándar mejora significativamente el control de la náusea y vómito en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia altamente emetogénica.
- 2) Este fármaco tiene pocos efectos adversos y su tolerancia es adecuada.

Variables estudiadas:

a) Independientes:

- Tratamiento Antiemético Estándar + Aprepitant.
- Tratamiento Antiemético Estándar.

b) Dependientes:

- **Factores relacionados con el paciente:** ansiedad, depresión, antecedente de alcoholismo, radioterapia concomitante, tratamiento anterior con quimioterapia, estado funcional, motivación del paciente para su tratamiento, y antecedente de emesis en el embarazo.
- **Factores relacionados con el tratamiento:** grado de náusea, grado de vómito, valores séricos de TGO, TGP y GGT antes y después del tratamiento quimioterápico, Ruidos intestinales anómalos, disminución de la sensibilidad de la piel, disminución del tamaño de la pupila, agudeza visual disminuida, dificultad al hablar, boca seca, insomnio, disnea, bradicardia, sibilancias, síndrome de Stevens Johnson, estreñimiento severo, urticaria, reacciones alérgicas.

Procedimientos: Los pacientes estudiados de los servicios de Oncología del Hospital del I.E.S.S. de Cuenca y del Hospital “Santa Inés” de esta misma ciudad, con diagnóstico de patología neoplásica maligna confirmada mediante estudio histopatológico y que requieren administración de fármacos citostáticos altamente emetogénicos, fueron randomizados mediante tabla de aleatorización realizada por un profesional revisor externo, para recibir:

- a) Tratamiento Antiemético Estándar (Antagonistas de la serotonina 5-HT3 + corticoesteroides) + Aprepitant; o,
- b) Tratamiento Antiemético Estándar (Antagonistas de la serotonina 5-HT3 + corticoesteroides).

El Tratamiento Antiemético Estándar fue administrado mediante Antagonistas de la Serotonina 5-HT3 (Ondasetrón o Granisetrón) + Dexametazona, en dosis y horarios convencionales:

- **Granisetrón** : 6 mg por día V.V. los días 1 y 2 de la quimioterapia.
- **Ondansetrón** : 8 mg cada 8 horas V.V. los días 1 y 2 de la quimioterapia.
- **Dexametazona** : 8 mg. Cada 8 horas V.V. los días 1 y 2 de la quimioterapia.

Aprepitant fue administrado cumpliendo el siguiente esquema:

- **Día 1** : 125 mg vía oral (1 cápsula), 1 hora antes del inicio de la quimioterapia.
- **Día 2** : 80 mg vía oral (1 cápsula), 24 horas luego de iniciada la quimioterapia.
- **Día 3** : 80 mg vía oral (1 cápsula), 48 horas luego de iniciada la quimioterapia.

La intensidad de la náusea y vómito producidos por la quimioterapia, para cada grupo fue evaluada utilizando la Escala propuesta por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, actualizada al año 2011.

Los efectos secundarios del Aprepitant en los pacientes motivo del estudio, fueron evaluados utilizando la Escala propuesta por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, actualizada al año 2011.

Plan de tabulación y análisis de los datos: Los datos fueron recolectados mediante formulario tipo cuestionario con preguntas cerradas (*Anexo N° 1*), para luego ser ingresados en una base de datos diseñada para el efecto en el software Excel 2010. Para la tabulación, elaboración y análisis estadístico se migró la base de datos al software estadístico IBM-SPSS v. 19. Los datos fueron resumidos y son presentados mediante tablas.

El análisis estadístico se realizó de acuerdo con el tipo de variables: para las cualitativas se utilizó medidas de frecuencia absoluta y relativa (porcentaje), y para las cuantitativas medidas de tendencia central (media aritmética y desvío estándar). La distribución de los datos se determinó mediante la curtosis y la asimetría. La homogeneidad de los grupos estudiados se estableció mediante las pruebas de diferencia de proporciones y de medias.

A fin de determinar asociación entre las diferentes variables se utilizó el Chi cuadrado de Pearson y Test de Fisher para las variables cualitativas dicotómicas, el Tau b y Tau c de Kendal para las variables cualitativas ordinales, y el t “test” para las variables cuantitativas. Además, se utilizó ANOVA para la comparación de los grupos para la variable edad y el tipo de tratamiento. El nivel de confianza para todas las pruebas fue del 95 %.

MARCO TEÓRICO

La náusea es un síntoma que se manifiesta como una sensación desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta o del epigastrio, que puede culminar en el vómito o emesis. El vómito es la expulsión violenta del contenido gástrico, duodenal o yeyunal a través de la cavidad oral. Las arcadas son movimientos gástricos y esofágicos para vomitar sin que haya expulsión de vómito.⁽¹¹⁾

Náusea y vómito en la quimioterapia: La náusea y vómito son complicaciones frecuentes del tratamiento quimioterapéutico. La prevención y el control de estos son aspectos de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con cáncer, ya que su presencia puede dar lugar a serios trastornos metabólicos, deterioro nutricional, alteración del estado mental y físico del paciente, además de la interrupción del tratamiento antineoplásico.⁽¹¹⁾

Cuando la náusea y vómito son de carácter severo pueden afectar en el paciente la percepción de su tratamiento, deteriorar seriamente su calidad de vida e incluso ocasionar un rechazo total al tratamiento.⁽¹²⁾

Náusea y vómitos crónicos en el paciente de cáncer avanzado: No se sabe la causa exacta, ni se ha investigado bien su causa definitiva, pero entre los factores causales posibles se encuentran los gastrointestinales, craneales, metabólicos e, inducidos por fármacos.⁽¹¹⁾

Expertos del Instituto Nacional del Cáncer han definido los criterios de terminología común para los fenómenos de náusea y vómito inducidos por quimioterapia (*Tabla 2*).

Tabla No. 2.- Criterios de terminología comunes del Instituto Nacional del Cáncer para fenómenos adversos: Náusea y vómitos.

Fenómeno adverso	Grado	Descripción
Náuseas	1	Pérdida de apetito sin alteración de hábitos de alimentación.
	2	Ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativas.
	3	Ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente; se indica NPT u hospitalización.
	4	No se conoce el grado.
	5	No se conoce el grado.
Vómitos	1	1–2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	2	3–5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	3	≥6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h; se indica alimentación por sonda, NPT u hospitalización.
	4	Consecuencias que ponen en peligro la vida; se indica una intervención urgente.
	5	Muerte.

Fuente: Adaptado del Instituto Nacional del Cáncer.

Según el tiempo de presentación de los fenómenos adversos de náusea y vómito, se clasifican en:

- a) Náuseas y vómitos anticipatorios:** Son aquellos que se presentan antes del comienzo de un nuevo ciclo de quimioterapia como respuesta a estímulos condicionados. Son una respuesta condicionada clásica que ocurre característicamente después de tres o cuatro tratamientos previos de quimioterapia se presentan en quien ya han presentado náusea y vómito en los ciclos previos de quimioterapia, y, de forma particular, en el primero. Después del tercer o cuarto ciclo, un 20-40% de los pacientes presentan este síndrome.^(13, 11)
- b) Náusea y vómitos agudos:** Son aquellos que aparecen en las primeras 24 horas siguientes a la administración de la quimioterapia. En ausencia de una profilaxis antiemética eficaz, suele aparecer en las primeras 2 horas, siendo máxima entre las 4 a 12 horas. ^(13, 11)
- c) Náusea y vómitos diferidos (o tardíos):** Son aquellos que se presentan 24 horas después de la administración de la quimioterapia. Sin profilaxis antiemética, la emesis suele aparecer a las 48-72 h después del tratamiento, resolviéndose en los 2 a 7 días siguientes.^(13, 11)

Fisiopatología: Tanto la náusea como el vómito comienza en las terminaciones nerviosas del mismo tracto gastro-intestinal superior. Por medio de vías vagales accede al tronco-encéfalo donde se activa un arco reflejo que desencadena el vómito; son mediados por el sistema nervioso central pero por mecanismos diferentes ya que las náuseas lo realizan a través del sistema nervioso autónomo, en tanto que el vómito resulta de la estimulación de dos centros que se encuentran en el tronco encefálico:

- 1)** El centro del vómito, que se encuentra en la formación reticular lateral del bulbo.
- 2)** La zona de activación de quimiorreceptores que se encuentra localizada en el área postrema, en la superficie dorsal de la médula oblonga, en el extremo caudal del cuarto ventrículo; se encuentra fuera de la barrera hemato-encefálica. Esta es un área bastante vascularizada; carece de uniones estrechas entre la células

endoteliales capilares. Es accesible a estímulos eméticos presentes en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo que serán transmitidos al centro del vómito.^(13, 11) En esta zona se encuentran receptores muscarínicos (M1) y para la dopamina (D2), la serotonina (5-HT3), la neuroquinina 1 (NK-1) y la histamina.

Los receptores dopaminérgicos (D2) y serotoninérgicos (5-HT3) han sido considerados de importancia fundamental en la emesis aguda. Los receptores de neuroquinina (NK-1) parecen tener menos importancia en los vómitos agudos, pero tienen un papel muy importante en la emesis retardada.

El centro del vómito recibiría estimulación convergente aferente de varias vías neurológicas centrales como: la corteza cerebral y el sistema límbico, la aflicción psicológica, el dolor, y particularmente en respuesta a la estimulación sensorial el olfato y el gusto; el aparato laberíntico vestibular del oído interno en respuesta al movimiento del cuerpo; estímulos periféricos de los órganos viscerales y como resultado de productos químicos exógenos y sustancias endógenas que se acumulan durante la inflamación, isquemia e irritación.

Factores de riesgo: Es de trascendental importancia conocer los factores de riesgo relacionados con el paciente o con el tratamiento para estar preparados ante cualquier eventualidad y poder brindar un tratamiento adecuado para evitar estos síntomas. Los principales factores relacionados con el paciente incluyen⁽¹¹⁾: edad menor a 50 años, náusea y vómito después de la última sesión de quimioterapia, náuseas postratamiento calificadas como moderada, intensa o intolerable; vómitos postratamiento calificados como moderados, intensos o intolerables; sensación de calor general después de la última sesión de quimioterapia, susceptibilidad a la cinetosis, diaforesis después de la última sesión de quimioterapia, debilidad generalizada después de la última sesión de quimioterapia, género femenino, estado de ansiedad alto (ansiedad reactiva a situaciones específicas); mayor reactividad del sistema nervioso autónomo y tiempo de reacción más lento; expectativas del

paciente antes de comenzar el tratamiento de que se presentarán náuseas relacionadas con la quimioterapia; porcentaje de infusiones de quimioterapia seguidos por náuseas; mareo después de la quimioterapia; desvanecimiento, hiperémesis gravídica; vía de administración, esquema de dosificación, agente quimioterapéutico empleado, mal control de la náusea y vómito agudos.

Existe una clasificación propuesta por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)^(11,16,17) para clasificar la potencia emetogénica de los fármacos quimioterápicos, basándose principalmente en la incidencia de vómitos inducida por los mismos. Siempre se debe tomar en cuenta el tipo de fármaco quimioterápico, las dosis utilizadas y los esquemas de combinación utilizados. Los regímenes que contienen cisplatino se consideran de alto riesgo, porque aparecen vómitos en más del 90% de pacientes. En regímenes que no contienen cisplatino, los agentes de alto riesgo son los que provocan vómitos entre el 30-90% de los casos. El grupo de riesgo intermedio incluye agentes que provocan vómitos en el 10 y 30% de los pacientes, mientras que los de bajo riesgo serían los que los provocan en menos del 10% de pacientes.^(11,16,17)

Clasificación de la American Society of Clinical Oncology (ASCO): Según la ASCO, los fármacos quimioterápicos que provocan náusea y vómito se clasifican en:

- a) Riesgo alto:** se ha documentado la aparición de emesis en más del 90% de los pacientes. Estos fármacos son: carmustine, cisplatino, cyclophosphamide 1,500 mg/m², dacarbazine, dactinomycin, mechlorethamine, streptozotocin,
- b) Riesgo moderado:** se ha documentado la presentación de emesis en 30% y hasta 90% de los pacientes. Estos fármacos son: azacitidine, alemtuzumab, bendamustine, carboplatin, clofarabine, cyclophosphamide 1.500 mg/m², cytarabine 1.000 mg/m², daunorubicin, doxorubicina, epirubicin, ildarubicin, ifosfamide, irinotecan, oxaliplatin.

c) Riesgo bajo: se ha documentado la presentación de emesis en aproximadamente 10 a 30% de pacientes. Estos fármacos son: fluorouracil, bortezomib, cabazitaxel, catumaxomab, cytarabine 1,000 mg/m², docetaxel, doxorubicina HCL liposome inject, etopósido, gemcitabine, ixabepilone, methotrexate, mitomycin, mitoxantrone, paclitaxel, panitumumab, pemetrexed, temsirolimus, topotecan, trastuzumab.

d) Riesgo mínimo: se ha documentado la presentación de emesis en menos de 10% de los pacientes. Estos fármacos son: 2-Chlorodeoxyadenosine, bevacizumab, bleomycina, busulfán, cetuximab, fludarabine, pralatrexate, rituximab, vinblastina, vincristina, vinorelbine.

Epidemiología: Las náuseas y vómitos se producen hasta en un 70-80% de los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia, siendo uno de los efectos adversos más frecuentes y que más incomodidad provocan.^(14,15,16) Las náuseas anticipatorias (NA) se presentan en aproximadamente el 29% de los pacientes que reciben quimioterapia (1 por cada tres), mientras que los vómitos anticipatorios se dan en el 11% de los pacientes (1 por cada 10).^(11,13) Alrededor del 35% de los pacientes que reciben quimioterapia presentan náusea aguda mientras que el 13% presentan emesis aguda. En los pacientes que reciben quimioterapia altamente emetogénica, alrededor del 60% presentan náuseas diferidas y 50% presentan vómito diferido, según varios estudios. A su vez en los pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetogénica, 52% presentan náuseas diferidas y 28% emesis diferidas.⁽¹¹⁾

Farmacoterapia ^(11,12,14,16,17): Los antieméticos son la forma más común de intervención en el manejo de náuseas y vómitos relacionados con el tratamiento quimioterápico y realizan su efecto en el control neuroquímico del vómito.⁽¹⁶⁾ Aunque no se conoce con claridad el mecanismo exacto, se sabe que los neuroreceptores periféricos y la zona desencadenante de los quimiorreceptores (ZDQ) contienen receptores de serotonina, histamina (H1 y H2), dopamina, acetilcolina, opioides y muchos otros neurotransmisores endógenos.

Mecanismo de acción: Los fármacos antieméticos actúan al bloquear competitivamente los receptores de estas sustancias, inhibiendo la estimulación de los nervios periféricos en la ZDQ y en el centro del vómito. Se pueden clasificar en:

- a)** Antagonistas competitivos en los receptores dopaminérgicos (del subtipo D2): fenotiazinas, benzamidas sustituidas, butirofenonas.
- b)** Antagonistas competitivos en receptores serotoninérgicos (del subtipo 5-HT₃ o 5-hidroxitriptamina-3): ondansetrón, granisetron, dolasetron, palonosetrón.
- c)** Antagonistas de la sustancia P (antagonistas del receptor de NK-1): aprepitant, fosaprepitant, casopitant, corticosteroides, cannabis, benzodiazepinas, olanzapina.

Las dosis de los antieméticos varían según la categoría de riesgo en el que se encuentre el fármaco utilizado para la quimioterapia. (*Tabla 3*).

Tabla No. 3.- Dosis y esquemas recomendados de administración de agentes antieméticos según la categoría de riesgo.

Table 3. Antiemetic Dosing by Chemotherapy Risk Category		
Risk Category	Dosing on Day of Chemotherapy	Dosing on Subsequent Days
High emetic risk*		
NK ₁ antagonist		
Aprepitant	125 mg oral	80 mg oral; days 2 and 3
Fosaprepitant	150 mg IV	
5-HT ₃ antagonist		
Granisetron	2 mg oral; 1 mg or 0.01 mg/kg IV	
Ondansetron	8 mg oral twice daily; 8 mg or 0.15 mg/kg IV	
Palonosetron	0.50 mg oral; 0.25 mg IV	
Dolasetron	100 mg oral ONLY	
Tropisetron	5 mg oral; 5 mg IV	
Ramosectron	0.3 mg IV	
Corticosteroid†		
Dexamethasone	12 mg oral or IV	8 mg oral or IV; days 2-3 or days 2-4
Moderate emetic risk‡		
5-HT ₃ antagonist		
Palonosetron	0.50 mg oral; 0.25 mg IV	
Corticosteroid		
Dexamethasone	8 mg oral or IV	8 mg; days 2 and 3
Low emetic risk		
Corticosteroid		
Dexamethasone	8 mg oral or IV	
NOTE. For patients receiving multiday chemotherapy, clinicians must first determine the emetic risk of the agent(s) included in the regimen. Patients should receive the agent of the highest therapeutic index daily during chemotherapy and for 2 days thereafter. Patients can also be offered the granisetron transdermal patch that delivers therapy over multiple days rather than taking a serotonin antagonist daily. Abbreviations: 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine-3; IV, intravenous; NK₁, neurokinin 1. *Includes combination of an anthracycline and cyclophosphamide. †The dexamethasone dose is for patients who are receiving the recommended three-drug regimen for highly emetic chemotherapy. If patients do not receive aprepitant, the dexamethasone dose should be adjusted to 20 mg on day 1 and 16 mg on days 2 to 4. ‡Clinicians who choose to use an NK₁ antagonist should follow high emetic risk chemotherapy dosing. Importantly, corticosteroid is only given on day 1; dexamethasone dose is 12 mg.		

Fuente: Antiemetics Guidelines: American Society of Clinical Oncology Clinical.

Aprepitant: El Aprepitant es un fármaco que se utiliza en la prevención de náuseas y vómitos agudos y diferidos asociados a la quimioterapia alta y moderadamente emetogénica.^(19,21) Pertenece a la familia de antieméticos denominada antagonistas de los receptores de la neuroquinina 1 (NK1) o sustancia P, y no tiene afinidad por receptores serotoninérgicos o dopaminérgicos (receptores implicados en la emesis).

En la quimioterapia existe un patrón bifásico que explica la aparición de náusea y vómito de manera temprana y otra de manera tardía. La fase aguda obedece a mecanismos periféricos que tienen como mediador principal a la serotonina y una fase diferida que se da por mecanismos a cargo del sistema nervioso central que tienen como principal mediador a la sustancia P.⁽¹⁹⁾ La sustancia P es una neuroquinina que se localiza en el sistema nervioso central y en el periférico y se le atribuyen varias funciones como la emesis, depresión o dolor de origen inflamatorio, estando mediados sus efectos principalmente por el receptor NK1.^(18,19,21)

En los diferentes estudios llevados a cabo, el Aprepitant ha mostrado prevenir los episodios eméticos agudos y tardíos inducidos por quimioterapia alta y moderadamente emetogénica, cuando se asocia a un antagonista 5-HT3 como ondansetrón y a un corticoide como dexametasona.⁽¹⁹⁾ La eficacia del Aprepitant se describe en profilaxis de náusea y vómito inducidos por quimioterapia pero no al tratamiento de un episodio emético establecido. La eficacia del Aprepitant en fase aguda tras quimioterapia altamente emetogénica mejoró considerablemente tras la introducción de los antagonistas 5-HT3 y corticoides, siendo aproximadamente del 70%. Sin embargo se estima que aproximadamente un 40% de los pacientes presentarán episodios eméticos tardíos para los cuales la asociación anterior es moderadamente efectiva y debe recurrirse a la terapia de rescate para el tratamiento de la sintomatología.⁽¹⁹⁾

En lo que respecta a su perfil farmacocinético presenta una biodisponibilidad oral del 60-67% para la capsula de 80mg y de un 59% para la de 125mg, su concentración plasmática máxima media se da a las 4 horas, con una vida media de 11 horas.^(18,19,23)

En lo relacionado con su distribución, se une a proteínas plasmáticas de forma extensa (> 95%) y es metabolizado extensamente a nivel hepático por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, lo que conllevará que interaccione con un elevado número de fármacos incluido aquellos citostáticos que sean metabolizados por esta

isoenzima, y posiblemente con una contribución menor a través de CPY1A2 Y CYP2C19. Sus metabolitos se excretan principalmente por la orina y a través de excreción biliar en las heces. No es necesario el ajuste posológico ni por edad, sexo o patología subyacente, aunque no se disponen de datos en insuficiencia hepática severa. ^(18, 21,22)

Sus interacciones principales son con los corticoides debido al aumento del área bajo la curva del corticoide y por tanto es recomendable reducir en un 50% la dosis oral de corticoide y en un 25% la dosis por vía parenteral, se debe tener cuidado en pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral porque el INR puede disminuir; también se debe tener cuidado en el uso de Aprepitant y anticonceptivos ya que existe el riesgo de que la terapia anticonceptiva no sea efectiva, y por último se debe tener mayor cuidado en el uso de Aprepitant con benzodiazepinas, ketoconazol, rifampicina, paroxetina, diltiazem, tolbutamida y fenitoina ^(18,19,20). Sus indicaciones principales son:

(19)

- a)** Prevención de náusea y vómito agudos y diferidos asociados a quimioterapia antineoplásica altamente emetogénica basada en cisplatino.
- b)** Prevención de N y V asociados a quimioterapia antineoplásica moderadamente emetogénica.

Aprepitant se presenta en cápsulas duras de 80mg y 125mg. La posología recomendada es de 125 mg por vía oral el primer día una hora antes de la quimioterapia y dos administraciones más de 80 mg los días 2 y 3 a primera hora de la mañana. ^(18,19) (Tabla 4). No se recomienda su utilización en monoterapia por la falta de efectividad.

Tabla No. 4.- Posología y régimen de Aprepitant en quimioterapia altamente y moderadamente emetogénica.

Régimen de QT altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant (Emend)	125 mg vo 1 hora antes QT	80 mg vo (por la mañana)	80 mg vo (por la mañana)	
Dexametasona	12 mg vo 30 min antes QT	8 mg vo (por la mañana)	8 mg vo (por la mañana)	8 mg vo (por la mañana)
Ondansetron	32 mg iv 30 min antes QT			

Régimen de QT moderadamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant (Emend)	125 mg vo 1 hora antes QT	80 mg vo (por la mañana)	80 mg vo (por la mañana)	
Dexametasona	12 mg vo 30 min antes QT			
Ondansetron	2 x 8 mg vo (*)			

(*) La primera dosis 30-60 min antes de la QT y la segunda 8 horas después de la primera dosis

Fuente: Aprepitant, informe para la Commission y Terapéutica Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, noviembre 2008.

Los efectos adversos registrados en los ensayos clínicos son de carácter leve o moderado, siendo los principales: diarrea, náuseas, fatiga, constipación, pérdida de apetito, hipo y reacciones alérgicas que incluyen urticaria, erupción, prurito y puede causar dificultad respiratoria o para tragar.^(18,19,20,21). La efectividad y seguridad del Aprepitant se publican en varios estudios en los que el fármaco añadido a la terapia

estándar (ondansetrón más dexametasona) en pacientes que recibían quimioterapia altamente emetogénica (cisplatino > 50 mg/m²) demostró disminuir la incidencia de los episodios eméticos, sobretodo de los episodios tardíos (> 24 h). ^(18,19)

En un estudio realizado por Hesketh ^(18,19) en el que incluyó a 520 pacientes que iniciaban quimioterapia con cisplatino a dosis superiores a 70 mg/m², fueron asignados a la terapia estándar o al régimen de Aprepitant. El porcentaje de respuesta completa global (ningún episodio emético ni necesidad de terapia de rescate en los 5 días siguientes al ciclo) fue del 72,7 para el grupo que utilizaba Aprepitant *versus* 52,3% en el grupo control. Si se analizaba la eficacia en episodios eméticos tardíos, la eficacia entre ambos regímenes se incrementaba: 89 *versus* 78% en el día 1 y 75 *versus* 56% en días sucesivos. (*Tabla No. 5*).

En otro estudio realizado por Poli-Bigelli con 523 pacientes incluidos, siendo analizadas las mismas variables de eficacia analizadas las mismas. El porcentaje de respuesta completa para el periodo de 5 días fue de 62,7% para el grupo experimental y 43,3% para el grupo control, la diferencia se hacía mayor si se comparaba los resultados de los días 2-5: 67,7 *versus* 46,8% cuando para la emesis aguda los resultados eran: 83 *versus* 68%. ⁽¹⁸⁾.

Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Las mujeres suelen experimentar una mayor incidencia de náuseas y vómitos tras quimioterapia y habitualmente no responden igual de bien a la terapia antiemética pero en los diferentes estudios se ha comprobado que la mejora en la profilaxis de episodios eméticos es igual de eficaz tanto en hombres como en mujeres.

Tabla No. 5.- Estudio de eficacia del Aprepitant

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 521 pacientes, cisplatino naïve					
Diseño: randomizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico (EEUU), fase III.					
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:					
		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen Aprepitant	Aprepitant (Emend)	125 mg vo (1 h antes)	80 mg vo (mañana)	80 mg vo (mañana)	
	Dexametasona	12 mg vo (30' antes)	8 mg mañana placebo noche	8 mg mañana placebo noche	8 mg mañana placebo noche
	Ondansetron	32 mg iv (30-60' antes)			
		Día 1(pre-QT)	Día 2	Día 3	Día 4
Régimen control	Placebo-Aprepitant	Placebo 1 h antes	Placebo (mañana)	Placebo (mañana)	
	Dexametasona	20 mg vo (30' antes)	8 mg/12 h vo	8 mg/12 h vo	8 mg/12 h vo
	Ondansetron	32 mg iv (30-60' antes)			
Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con tumor sólido maligno confirmado, que recibirán cisplatino ≥70 mg/m ² en el primer ciclo de QT, con Karnofsky score ≥60.					
Pérdidas: 4 (1,5%) en el grupo en estudio, 5 (1,9%) en el grupo control					
Resultados eficacia					
<i>Variable principal:</i> Respuesta completa (no emesis y no terapia de rescate) 1º ciclo	aprepitant (n=260)	estandar (n=261)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 1 al día 5	72.7%	52.3%	20.4 (12.2 a 28.5)	<0.001	4.9 (3.5 a 8.2)
Día 1	89.2%	78.1%	11.1 (2.8 a 17.4)	<0.001	9 (5.7 a 20.7)
Día 2 al día 5	75.4%	55.8%	19.6 (11.6 a 27.6)	<0.001	5.1 (3.6 a 8.6)

Fuente: Aprepitant, informe para la Commission y Terapéutica Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, noviembre 2008.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Responsables								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Aprobación del proyecto	X								Comisión de investigación
Redacción del marco teórico		X							S. Duque E, G. Garate C
Revisión de instrumentos de recolección de datos			x	x	x				S. Duque E, G. Garate C
Recolección de datos			x	X	X				S. Duque E, G. Garate C
Análisis de los datos					x	x			S. Duque E, G. Garate C
Elaboración de la información						x			S. Duque E, G. Garate C
Entrega del proyecto							x		S. Duque E, G. Garate C
Sustentación								x	S. Duque E, G. Garate C

RESULTADOS.

La casuística del estudio estuvo compuesta por 23 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años con una media de 42.22 (hombres 38.6 y mujeres 46.8). La curtosis y la asimetría para la edad es de -1.04 y -0.09 años respectivamente. En el grupo de exposición (12 casos que recibieron Tratamiento Estándar + Aprepitant), la edad promedio fue de 43.25 años; mientras que el grupo no expuesto (11 casos que recibieron Tratamiento Estándar) la edad promedio fue de 43.18. ($p > 0.050$).

En relación con el género de los pacientes motivo de este estudio, todos los 23 casos (13 mujeres = 56,52 % y 10 varones = 43,48 %) presentaron vómito. En el género femenino se presentaron 6 casos de vómito leve (46,2 %), 5 casos de grado moderado (38,5 %) y 2 casos de vómito grave (15,4 %). En el género masculino se presentaron 8 casos de vómito leve (80,0 %), 1 caso de grado moderado (10,0 %) y 1 caso de vómito grave (10,0 %). ($p = 0,113$).

En cuanto a los factores relacionados con el paciente para la producción de emesis se puede observar que ANSIEDAD estuvo presente en todos los pacientes tanto del grupo que recibió la intervención como del grupo control.

Síntomas de DEPRESION se observaron en 6 pacientes (50 %) del grupo de intervención y 3 (27 %) del grupo control. ($p = 0.400$). De los 9 pacientes que presentaron Depresión 5 presentaron vómito leve (55,6 %), 2 tuvieron vómito moderado (22,2 %) y los 2 restantes presentaron vómito grave (22,2 %). ($p = 0,540$).

El antecedente de ALCOHOLISMO como factor predisponente para la presencia de emesis se constató en 2 pacientes (18 %) del grupo control; en tanto que no fue detectado en ningún paciente del grupo de intervención. ($p = 0.217$).

Ningún paciente de ambos grupos recibió tratamiento de RADIOTERAPIA en forma concomitante con el tratamiento de quimioterapia altamente emetogénica. El antecedente de tratamientos previos con QUIMIOTERAPIA se presentó en 2 casos (16,7 %) del grupo de intervención y 3 casos (27,3 %) del grupo control. ($p = 0.640$). De ellos, 2 pacientes (40,0 %) presentaron vómito leve y 3 pacientes (60,0 %) tuvieron vómito moderado. ($p = 0,489$).

En relación al ESTADO FUNCIONAL de los pacientes sujetos a administración de quimioterapia se encontró que este fue:

- Estado Funcional Bueno (ECOG 0) en 15 casos: correspondientes a 10 pacientes (83,3 %) del grupo de intervención y 5 pacientes (45,4 %) del grupo control. ($p = 0,032$)
Entre ellos, hubo 12 casos (80,0 %) de vómito leve y 3 casos (20% de vómito moderado. ($p = 0,001$).
- Estado Funcional Moderado (ECOG 1) en 7 casos: correspondientes a 2 pacientes (16,7 %) del grupo de intervención y 5 pacientes (45,4 %) del grupo control. ($p = 0,032$)
Entre ellos, hubo 2 casos (28,6 %) de vómito leve, 2 casos (28,6 %) de vómito moderado y 3 casos (42,9 %) de vómito grave. ($p = 0,001$)
- Estado Funcional Malo (ECOG 2) se presentó en 1 solo caso (9,2 %) correspondiente al grupo control. ($p = 0,032$).
Este caso presentó vómito moderado. ($p = 0,001$).

La MOTIVACION de los pacientes para recibir la quimioterapia fue **buena** en 17 pacientes: 9 casos (75,0 %) del grupo de intervención y 8 casos (72,7 %) del grupo control; y fue **regular** en 6 pacientes: 3 casos (25,0 %) del grupo de intervención y 3 casos (27,3 %) del grupo control. ($p = 1,000$).

Antecedente de EMESIS EN EL EMBARAZO se presentó en 7 pacientes: 5 mujeres (83,3 %) del grupo de intervención, y 2 mujeres (28,6 %) del grupo control. ($p = 0,115$). Entre ellas, hubo 4 casos (57,1 %) de vómito leve; 2 casos (28,6 %) de vómito moderado y 1 caso (14,3 %) de vómito grave. ($p = 0,072$).

Tabla N° 6.- Tabla Basal de Factores Relacionados con el Paciente y Tipo de Tratamiento. Cuenca 2012.

Factores relacionados con el paciente		Tratamiento Estándar (n = 11)	%	Tratamiento Estándar + Aprepitant (n = 12)	%	Total	P
Ansiedad	Si	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Depresión	No	8	72.7	6	50.0	14	0.400
	Si	3	27.3	6	50.0	9	
Otros	No	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Alcoholismo	No	9	81.8	12	100.0	21	0.217
	Si	2	18.2	0	0.0	2	
RT Concomitante	No	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Tratamiento anterior con QT	No	8	72.7	10	83.3	18	0.640
	Si	3	27.3	2	16.7	5	
Estado Funcional	0	5	45.4	10	83.3	15	0.032
	1	5	45.4	2	16.7	7	
	2	1	9.2	0	0.0	1	
Motivación	Buena	8	72.7	9	75.0	17	1.000
	Regular	3	27.3	3	25.0	6	
Emesis en el Embarazo	No	5	71.4	1	16.7	6	0.115
	Si	2	28.6	5	83.3	7	
	N/A	4		6		10	

Fuente: Base de datos. Elaboración: Las autoras.

Tabla No. 7.- Relación entre condición de los pacientes y grado de vómito.

Condición		Grado vómito (episodios)						Total	P
		1-2 * (n = 14)	%	3-5 * (n = 6)	%	6 o + ** (n = 3)	%		
Sexo	Masculino	8	80,0	1	10,0	1	10,0	10	0,113
	Femenino	6	46,2	5	38,5	2	15,4	13	
Depresión	No	9	64,3	4	28,6	1	7,1	14	0,540
	Si	5	55,6	2	22,2	2	22,2	9	
Tratamiento anterior con QT	No	12	66,7	3	16,7	3	16,7	18	0,489
	Si	2	40,0	3	60,0	0	0,0	5	
Estado Funcional	0	12	80,0	3	20,0	0	0,0	15	0,001
	1	2	28,6	2	28,6	3	42,9	7	
	2	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	
Emesis en el Embarazo	No	2	33,3	3	50,0	1	16,7	6	0,072
	Si	4	57,1	2	28,6	1	14,3	7	
	N/A	8	80,0	1	10,0	1	10,0	10	

* Episodios separados por 5 minutos, en 24 horas.

** Episodios separados por 5 minutos, en 24 horas. Alimentación por sonda, NPT u hospitalización

NAUSEA se presentó en el 100% de pacientes en ambos grupos. ($p = 0,0001$). De acuerdo a su intensidad, su gradación fue:

- LEVE: con pérdida de apetito, sin alteración de hábitos alimentarios se presentó en 7 casos (58,3 %) del grupo de intervención, versus 1 caso (9,1 %) del grupo control.
- MODERADA: con ingesta oral reducida, sin pérdida de peso, deshidratación ni desnutrición significativa se presentó en 5 casos (41,7 %) del grupo de intervención versus 8 casos (72,8 %) del grupo control.
- GRAVE: con ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente que ameritó reposición parenteral se presentó en 2 casos (18,2 %) del grupo control y en ninguno del grupo de intervención.

En cuanto al VOMITO, también se presentó en el 100 % de pacientes de ambos grupos. ($p = 0,0001$). De acuerdo a su intensidad, su gradación fue:

- LEVE (1 a 2 episodios en 24 horas): se presentó en 11 casos (91,7 %) del grupo de intervención y 3 casos (27,3 %) del grupo control.
- MODERADO (3 a 5 episodios en 24 horas): se presentó en 1 caso (8,3 %) del grupo de intervención, versus 5 casos (45,5 %) del grupo control.
- GRAVE (6 o más episodios en 24 horas, reposición enteral o parenteral): no se presentó en ningún caso del grupo de intervención, y si estuvo presente en 3 casos (27, 3 %) del grupo control.

Tabla N° 8.- Grados de náusea y vómito y tipo de tratamiento. Cuenca. 2012.

Grados de Náusea y Vómito		Tratamiento Estándar (n = 11)	%	Tratamiento Estándar + Aprepitant (n = 12)	%	Total	P
Náusea	LEVE: Pérdida de apetito sin alteración de hábitos. Alimentarios	1	9.1	7	58.3	8	0.0001
	MODERADA: Ingesta oral reducida, sin pérdida de peso, deshidratación ni desnutrición significativas	8	72.7	5	41.7	13	
	GRAVE: Ingesta oral de calorías o líquidos. Insuficiente: se indica NPT u hospitalización	2	18.2	0	0.0	2	
Vómito	LEVE: 1-2 episodios (separados por 5 minutos), en 24 horas	3	27.3	11	91.7	14	0.0001
	MODERADO: 3-5 episodios (separados por 5 minutos), en 24 horas	5	45.4	1	8.3	6	
	GRAVE: 6 o + episodios (separados por 5 minutos), en 24 horas; se inicia la alimentación por sonda, NPT u hospitalización.	3	27.3	0	0.0	3	

Fuente: Base de datos. Elaboración: Las autoras.

En el grupo de intervención, los efectos colaterales observados fueron: Ruidos Intestinales Anómalos y Boca seca en 91,7 % ($p = 0,590$); Disminución de

Sensibilidad de la Piel en 66,7% ($p = 1,000$); Insomnio y Reacciones Alérgicas en 41,7% ($p = 0,371$); Estreñimiento severo en 16,6% ($p = 1,000$); Disnea y Urticaria en 8,3% ($p = 1,000$) de casos. Bradicardia se detectó en 41,7 % de pacientes y tuvo significancia estadística. ($p = 0,037$). Todos los casos de Bradicardia observados pertenecen al grupo de intervención, versus ninguno del grupo control. .

En el grupo control, los porcentajes de presentación de todos los Efectos Colaterales mencionados fueron menores, con excepción de Disminución de sensibilidad de la piel presente en 72,7% de casos ($p = 1,000$) y Urticaria en 9,1% de pacientes ($p = 1,000$). Disminución del tamaño de la pupila, Agudeza visual disminuida, Dificultad al hablar, Sibilancias y Síndrome de Stevens Johnson, no fueron observados en ningún caso de ambos grupos de estudio.

Tabla N° 9.- Efectos colaterales y tipo de tratamiento. Cuenca. 2012.

Efecto Colaterales		Tratamiento Estándar (n = 11)	%	Tratamiento Estándar + Aprepitant (n = 12)	%	Total	P
Ruidos intestinales anómalos	No	2	18.2	1	8.3	3	0.590
	Si	9	81.8	11	91.7	20	
Disminución de la sensibilidad de la piel	No	3	27.3	4	33.3	7	1.000
	Si	8	72.7	8	66.7	16	
Disminución del tamaño de la pupila	No	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Agudeza visual disminuida	No	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Dificultad al hablar	No	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Boca seca	No	2	18.2	1	8.3	3	0.590
	Si	9	81.8	11	91.7	20	
Insomnio	No	9	81.8	7	58.3	16	0.371
	Si	2	18.2	5	41.7	7	
Disnea	No	11	100.0	11	91.7	22	1.000
	Si	0	0.0	1	8.3	1	
Bradicardia	No	11	100.0	7	58.3	18	0.037
	Si	0	0.0	5	41.7	5	
Sibilancias	No	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Síndrome Stevens Johnson	No	11	100.0	12	100.0	23	N/A
Estreñimiento Severo	No	10	90.9	10	83.3	20	1.000
	Si	1	9.1	2	16.7	3	

Urticaria	No	10	90.9	11	91.7	21	1.000
	Si	1	9.1	1	8.3	2	
Reacciones Alérgicas	No	8	72.7	7	58.3	15	0.667
	Si	3	27.3	5	41.7	8	

Fuente: Base de datos. **Elaboración:** Las autoras.

Con respecto a las Pruebas de Laboratorio antes y después de la administración de la quimioterapia, en ambos grupos de tratamiento se observó que existe un incremento notable de los valores totales de las enzimas hepáticas estudiadas.

Con el Tratamiento Estándar los valores basales de TGO, TGP y GGT prácticamente se duplican, mientras que en el grupo tratado con Aprepitant estos valores iniciales se incrementan en cuatro veces más, siendo estadísticamente significativo para la TGO y TGP ($p < 0.05$).

Tabla N° 10.- Pruebas de laboratorio clínico y tipo de tratamiento. Cuenca. 2012.

Pruebas de Laboratorio	Tratamiento Estándar (n = 11)		Tratamiento Estándar + Aprepitant (n = 12)		Total (n = 23)		P
	Media	Desviación Típica	Media	Desviación Típica	Media	Desviación Típica	
TGO antes	37.64	38.239	9.83	5.340	23.13	29.674	0.021
TGO después	62.27	40.495	41.50	25.579	51.43	34.425	0.153
TGP antes	32.36	36.244	10.92	7.428	21.17	27.289	0.058
TGP después	66.27	52.326	53.17	34.912	59.43	43.575	0.484
GGT antes	36.36	39.843	17.00	9.045	26.26	29.331	0.116
GGT después	66.18	46.435	62.33	33.630	64.17	39.363	0.484

Fuente: Base de datos. **Elaboración:** Las autoras.

DISCUSION

El esquema de tratamiento con Aprepitant y Terapia Antiemética Estándar utilizado en el presente estudio, cumplió las recomendaciones emitidas por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, actualizadas al año 2011. No es necesario el ajuste posológico ni por edad, sexo o patología subyacente, aunque no se disponen de datos en insuficiencia hepática severa. ^(18, 21,22). Sus efectos adversos registrados en los ensayos clínicos son de carácter leve o moderado, siendo los principales: diarrea, náuseas, fatiga, constipación, pérdida de apetito, hipo y reacciones alérgicas que incluyen urticaria, erupción, prurito y puede causar dificultad respiratoria o para la deglución. ^(18,19,20,21).

En el estudio realizado por Hesketh^(18,19) con una muestra de 520 pacientes que recibieron cisplatino en dosis mayores a 70 mg/m², el porcentaje de respuesta completa global (cero episodios de vómito) fue del 72,7 % para el grupo que utilizaba Aprepitant y 52,3% para el grupo control. En el estudio de Poli-Bigelli con 523 pacientes, el porcentaje de respuesta completa fue de 62,7% para el grupo que utilizó Aprepitant y 43,3% para el grupo control; los resultados de los días 2 a 5 mostraron 67,7 % de eficacia para el grupo que utilizó Aprepitant versus 46,8% para el grupo control. ⁽¹⁸⁾. Los datos encontrados en la literatura consultada concuerdan con los demostrados en el presente trabajo.

Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Las mujeres suelen experimentar una mayor incidencia de náuseas y vómitos tras quimioterapia y habitualmente no responden igual de bien a la terapia antiemética, pero en los diferentes estudios se ha comprobado que la mejora en la profilaxis de episodios eméticos es igual de eficaz tanto en hombres como en mujeres. En el presente estudio no se encontró diferencia en la presentación de náusea y vómito relacionado con el género de los pacientes.

CONCLUSIONES

- 1) Se demuestra con significancia estadística que el Aprepitant disminuyó la intensidad y severidad de los efectos náusea y vómito presentes en los pacientes tratados.
- 2) Se demuestra con significancia estadística que los casos graves de náusea y vómito se presentaron exclusivamente en pacientes que no recibieron Aprepitant.
- 3) La presencia de efectos colaterales estudiados fue mayor en el grupo que recibió Aprepitant. Sin embargo, estos efectos no tienen morbilidad relevante, con excepción de la presencia de Bradicardia, dato que debería alertar para intensificar su observación en estudios futuros.
- 4) Se demuestra con significancia estadística que la elevación de transaminasas fue mayor en el grupo que recibió Aprepitant.
- 5) Cuando se realizó análisis multivariado entre grado de emesis y ansiedad, depresión y antecedente de emesis en el embarazo, no se demostró significancia estadística con la utilización o no de Aprepitant.
- 6) El análisis realizado entre grado de emesis y estado funcional del paciente mostró que mientras mejor era el estado funcional del paciente, menos gravedad había en los episodios eméticos, con significancia estadística para el grupo de intervención con Aprepitant versus el grupo control ($p = 0,001$).
- 7) No se encontró diferencia en la presentación de náusea y vómito relacionado con el género de los pacientes.
- 8) El presente estudio debe servir como base para futuras investigaciones, con mayor casuística que la presentada, sobre la utilización de Aprepitant, en busca de resultados que reafirmen las conclusiones expuestas en este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) http://cidnewsmedia.com/index.php?option=com_content&view=article&id1547%3A-nausea-y-vomito-provocados-por-quimioterapia.-de-cancer-&Itemid=62.
- 2) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2216421/?tool=pubmed> David Warr, Departamento de Medicina, Sala 5-204, del Hospital Princess Margaret, 610 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 2M9. E-mail: @ david.warr uhn.on.ca Curr. Oncol. 2008 Enero 15 (Suplemento 1) : S4-S9 PMCID: PMC2216421.
- 3) Theoncologist.alphamedpress.org/content/4/3/191.full.
- 4) NAVARI RM. Overview of the updated antiemetic guidelines for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Community Oncology 4 (4 Suppl 1): 3-11, 2007.
- 5) COATES A. ABRAHAN S. KAYE S.B. et al. On the receiving end: patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1983 ; 19 : 203 -208. En el otro extremo: la percepción del paciente de los efectos secundarios de la quimioterapia del cáncer, Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19: 203. -208.
- 6) GRIFFIN AM. BUTOW PN. COATES AS. et al. Griffin AM, Butow PN, COMO Coates et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. Ann Oncol 1996 ; 7 : 189 -195. En la recepción V final: las percepciones del paciente de los efectos secundarios de la quimioterapia contra el cáncer en 1993, Ann Oncol 1996; 7: 189. -195.
- 7) GRUNBERG SM. HESKETH PJ. GRUNBERG SM. HESKETH PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1790 -1796. El control de la emesis inducida por quimioterapia N Engl J Med 1993; 329:. 1790 -1796.

- 8)** COLAGIURI B. ROSCOE J.A. MORROW GR. et al.: How do patient expectancies, quality of life, and postchemotherapy nausea interrelate? *Cancer* 113 (3): 654-61, 2008.
- 9)** American Society of Clinical Oncology: ASCO Clinical Practice Guidelines Committee and the Board of Directors: Antiemesis in Oncology Chemiotherapy, 2011.
- 10)** National Comprehensive Cancer Network.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 1.2012. Rockledge, Pa: National Comprehensive Cancer Network, 2011.
- 11)** National Comprehensive Cancer Network.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 1.2012. Rockledge, Pa: National Comprehensive Cancer Network, 2011.
- 12)** MULEN Nápoles M. TORRES Babie2. ROPERO TOIRAC Ramón de J. Bases fisiológicas y tratamiento de la emesis inducida por radiaciones; *Rev Cubana Med* 2002;41(5).
- 13)** RAPOSO G. MARIN P. BATTLE F. BARON G. Prevención y control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia; Publicado en *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:238-9. - vol.127 núm 06. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
- 14)** VERA R. MARTINEZ M. SALGADO E. LAINEZ N. ILLARRAMENDI J.J. ALBISTUR J.J. Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia; *Servicio de Oncología Médica. Hospital Navarra, Pamplona; Navar.* 2004; 27 (Supl. 3): 117-123
- 15)** RODRIGO F. LILIANA S. Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómito inducidos por quimioterapia; *Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay; Rev Med Uruguay* 2004; 20: 120-129.

- 16)** Ethan P. Ann P. Paul H. Mark K. Petra F. Mark S. Maurice C. Rebecca C. Anne F. Barbara F. Gary M. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, American Society of Clinical Oncology, April 13, 2011.
- 17)** DEWAN P. SINGHAL S. HARIT D. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Volume 47, February 17, 2010.
- 18)** ALVAREZ MP. Terapéutica Internacional, Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres, Vol. 28. N.º 2, pp. 145-148, 2004.
- 19)** Aprepitant, informe para la commission y terapeutica Hopitales Universitarios Virgen del Rocio, noviembre 2008.
- 20)** The use of Aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting, Regional drug and therapeutics centre, March 2009.
- 21)** ROILA F. FATIGONI S. New antiemetic drugs, Medical Oncology Division, Silvestrini Hospital, Perugia, Italy, Annals of Oncology 17 (Supplement 2): ii96–ii100, 2006.
- 22)** KESAVA Reddy G. GRALLA Richard J. HESKETH Paul J. Novel Neurokinin-1 Antagonists as Antiemetics for the Treatment of Chemotherapy-Induced Emesis, Volume 3, Number 3 • April 2006.
- 23)** AAPRO MS. WALCO C. Aprepitant: drug–drug interactions in perspective; Annals of Oncology 21: 2316–2323, 2010.

ANEXOS

Anexo 1 : Formulario para la recolección de datos.

ESTUDIO DE LA EFICACIA DEL Aprepitant EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y VOMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETOGENICA

Nombre:

.....

Edad (años):

Sexo: Masculino..... Femenino.....

Número de Historia Clínica:

Diagnóstico:

.....

Quimioterapia altamente emetogénica, medicamentos utilizados:

..... Dosis.....
mg/m2 de superficie corporal

..... Dosis.....
mg/m2 de superficie corporal

..... Dosis.....
mg/m2 de superficie corporal

..... Dosis.....
mg/m2 de superficie corporal

Factores relacionados con el paciente para la producción de emesis:

Alteraciones psicológicas: ansiedad..... depresión.....
otras.....

Historia de alcoholismo crónico: Si..... No.....

Radioterapia concomitante: Si..... No.....

Antecedentes de tratamientos quimioterápicos previos: Si.....
No.....

Estado funcional (Escala de E.C.O.G) 1..... 2..... 3.....
4.....

Nivel de motivación: Bueno..... Regular..... Malo.....

Emesis durante el embarazo: Si..... No.....

Efectos secundarios conocidos del “Aprepitant”

Frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas:

Valor antes de recibir Q.T. TGO..... TGP..... GGT.....

Valor después de recibir Q.T. TGO..... TGP..... GGT.....

Poco frecuentes: Ruidos intestinales anómalos.....

Sensibilidad disminuida en la piel.....

Disminución del tamaño de la pupila.....

Disminución de agudeza visual.....

Dificultad para hablar.....

Boca seca..... Insomnio.....

Disnea..... Bradicardia..... Sibilancias.....

Raros: Síndrome Stevens Johnson..... Estreñimiento
severo.....

Urticaria..... Reacciones alérgicas (rash, exantema, disfagia).....

Fecha de Recolección de Datos

Nombre y Firma del Investigador

Anexo 2 : Intensidad de la Náusea y Vómito, Guía INC USA

**Intensidad de la náusea y vómito según las Guías del
Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, 2011**

Fenómeno adverso	Grado	Descripción
Náuseas ^a	1	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos de alimentación.
	2	Ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativas.
	3	Ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente; se indica NPT u hospitalización.
	4	No se conoce el grado.
	5	No se conoce el grado.
Vómitos ^b	1	1–2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	2	3–5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	3	≥6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h; se indica alimentación por sonda, NPT u hospitalización.
	4	Consecuencias que ponen en peligro la vida; se indica una intervención urgente.
	5	Muerte.

^aDefinición: trastorno caracterizado por una sensación de tener el estómago revuelto o deseo de vomitar.

^bDefinición: trastorno caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido de estómago a través de la boca.