

PROTOCOLO ANTIEMÉTICO EN TRATAMIENTOS ONCOHEMATOLÓGICOS

Febrero 2021

Autores

Nieves Díaz Fernández, María Dolores Camacho Romera, Juan Campillo López, Alejandro Bernal Vidal, Ana Hernández Guío, Pablo Salces Ortiz, Marta Zayas Soriano, Antonio David Lázaro Sánchez, Marcos Planelles de Castro, Carolina Contero Gil, Domingo Cano Gil, Antonio López Jiménez, Manuel Bonete Sánchez, Cristina Ángeles Oyonarte, Laia Pons Martínez, Lorena del Río Pazos, María Ángeles Bernabéu Martínez, Asunción Juárez Marroquí, Teresa Aznar Saliente, Andrea Irlés Quiles, José Ramón Blanch Comes, Cristina Llorca Ferrándiz, Rosa María Provencio Arranz, Pablo Marín Montes, Laura Barraji3n P3rez, Daniel Pay3n Belench3n, Anais Gonz3lez L3pez

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

Servicio de Oncolog3a M3dica – Servicio de Farmacia Hospitalaria



GENERALITAT
VALENCIANA
Conselleria de Sanitat
Universal i Salut P3blica



SANT JOAN
D'ALACANT
DEPARTAMENT DE SALUT

PROTOCOLO ANTIEMÉTICO EN TRATAMIENTOS ONCOHEMATOLÓGICOS

HOSPITAL UNIVERSITARIO
SAN JUAN DE ALICANTE

Con la colaboración de:



Protocolo antiemético en tratamientos oncohematológicos

ISBN: 978-84-7429-743-0

© 2021 Nieves Díaz Fernández

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Producción Editorial Glosa S.L.

La editorial no es responsable de las afirmaciones y opiniones de los autores, posibles omisiones, inexactitudes, errores o vigencia de la información expresada.

AUTORES

Nieves Díaz Fernández

Jefa del Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario San Juan
de Alicante.

María Dolores Camacho Romera

FEA del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Juan Campillo López

FEA del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Alejandro Bernal Vidal

FEA del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Ana Hernández Guío

FIR del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Pablo Salces Ortiz

MIR del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Marta Zayas Soriano

FIR del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Antonio David Lázaro Sánchez

MIR del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Marcos Planelles de Castro

FIR del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Carolina Contero Gil

MIR del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Domingo Cano Gil

MIR del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Antonio López Jiménez

FEA del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Manuel Bonete Sánchez

FEA del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Cristina Ángeles Oyonarte

FEA del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Laia Pons Martínez

FEA del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Lorena del Río Pazos

FEA del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

María Ángeles Bernabéu Martínez

FEA del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Asunción Juárez Marroquí

FEA del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Teresa Aznar Saliente

Jefa del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Andrea Irlés Quiles

FEA del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

José Ramón Blanch Comes

FEA de Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Cristina Llorca Ferrándiz

FEA del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Rosa María Provencio Arranz

FEA del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Pablo Marín Montes

MIR del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Laura Barraión Pérez

FEA del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Daniel Payán Belenchón

MIR del Servicio de Oncología
Médica. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

Anais González López

FIR del Servicio de Farmacia
Hospitalaria. Hospital Universitario
San Juan de Alicante.

PRÓLOGO

La máxima prioridad que guía el trabajo diario es tratar de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer han mejorado de forma importante en los últimos años debido a los avances que se han producido tanto en quimioterapia como en tratamientos dirigidos, en inmunoterapia y en el tratamiento de soporte y sintomático.

Sin embargo, las náuseas y los vómitos provocados por el tratamiento quimioterápico siguen siendo dos de los efectos adversos más frecuentes relacionados con la quimioterapia y continúan estando entre los efectos secundarios que más preocupación y malestar provocan a los pacientes, con gran repercusión sobre su calidad de vida.

Dado que la mejor estrategia para el tratamiento de las náuseas y los vómitos es su prevención, desde el Servicio de Farmacia y el Servicio de Oncología Médica del hospital hemos elaborado un protocolo con el objetivo de adecuar el tratamiento antiemético al tipo de quimioterapia y a las características propias de cada paciente, para que este efecto adverso se reduzca al máximo y se puedan completar de forma satisfactoria los tratamientos oncológicos. Con la protocolización de la terapia antiemética se intenta conseguir un alto grado de adecuación, optimización y adherencia al tratamiento.

Los resultados de la utilización de este protocolo antiemético en la práctica clínica diaria nos parecen lo suficientemente relevantes en cuanto a la mejora de la calidad de vida del paciente oncológico como para darlo a conocer a las personas interesadas en tratarlos.

Nieves Díaz Fernández

*Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario San Juan de Alicante*

María Dolores Camacho Romera

*Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario San Juan de Alicante*

PRESENTACIÓN

En esta publicación se recogen de forma muy sencilla las definiciones de la terminología más utilizada en el ámbito de la terapia antiemética posquimioterapia. Además, se muestra la clasificación de los agentes antineoplásicos según su capacidad emetógena, así como el procedimiento para el cálculo del nivel de emetogenicidad de un esquema quimioterápico. Se definen las opciones terapéuticas de elección y alternativa para los diferentes niveles de emetogenicidad según las guías de práctica clínica de referencia y la disponibilidad de los distintos medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Universitario San Juan de Alicante. Se hace una mención especial al tratamiento antiemético utilizado en mujeres embarazadas y otras recomendaciones generales.

ÍNDICE

1. Introducción
 2. Objetivos
 3. Fisiopatología e impacto clínico de las náuseas y los vómitos posquimioterapia
 - 3.1. Náuseas y vómitos posquimioterapia agudos
 - 3.2. Náuseas y vómitos posquimioterapia diferidos
 - 3.3. Náuseas y vómitos posquimioterapia anticipatorios
 4. Factores de riesgo
 - 4.1. Relacionados con el paciente
 - 4.2. Emetogenicidad de la quimioterapia
 5. Clasificación de los agentes antineoplásicos parenterales según su capacidad emetógena
 6. Clasificación de los agentes antineoplásicos orales según su capacidad emetógena
 7. Pautas antieméticas recomendadas en tratamientos parenterales
 8. Pautas antieméticas recomendadas en tratamientos orales
 - 8.1. Protocolos de varios días
 - 8.2. Excepciones
 9. Tratamiento de rescate
 - 9.1. Principios generales
 - 9.2. Opciones de tratamiento
 - 9.3. Recomendaciones para el siguiente ciclo
 10. Tratamiento de las náuseas y los vómitos anticipatorios
 11. Tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia durante el embarazo
 - 11.1. Recomendaciones
 12. Advertencias sobre el uso de netupitant/palonosetrón y fosaprepitant
 13. Bibliografía
- Abreviaturas utilizadas

1. INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos provocados por los tratamientos citostáticos siguen estando entre los efectos adversos de la quimioterapia que más ansiedad y preocupación provocan en los pacientes¹⁻³. Todo esto influye en su calidad de vida, en su situación funcional y en su tratamiento, ya que puede obligar, en algunos casos, a retrasar, cambiar, reducir las dosis o suspender la quimioterapia por la aparición de complicaciones, como desequilibrio electrolítico, deshidratación, insuficiencia renal, etc., llegando a provocar que un paciente rechace el tratamiento y renuncie a la posibilidad de su beneficio⁴⁻⁶. Por otro lado, un estudio multicéntrico demostró que la incidencia de náuseas y vómitos diferidos posquimioterapia es infraestimada por el personal sanitario⁷.

La supervivencia de los pacientes de cáncer ha mejorado de forma importante en los últimos años por los avances que se han producido en las terapias inmunooncológicas. Sin embargo, a pesar del uso generalizado de pautas antieméticas eficaces, este efecto adverso sigue presentándose en un gran porcentaje de pacientes, variable en función de la emetogenicidad del régimen citostático utilizado y de las características del paciente¹.

Los servicios de Farmacia Hospitalaria y de Oncología Médica del hospital tienen entre sus objetivos comunes un interés especial por la optimización del tratamiento de soporte en pacientes oncológicos y en especial el antiemético, y elaboraron en el año 2009 el primer protocolo de terapia antiemética para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Tras la implantación del protocolo se realizó un estudio para valorar su efectividad, quedando reflejado que este era útil para la prevención de la emesis y que además era altamente efectivo, sobre todo en los pacientes que se ajustaban al protocolo⁸. La publicación de la primera edición se llevó a cabo en el año 2014⁹.

Es en este año 2021 cuando se ha elaborado una nueva edición con las recomendaciones de las últimas guías de referencia publicadas¹⁰⁻¹² y que se expone a continuación.

2. OBJETIVOS

- Reducir el porcentaje de pacientes que sufren náuseas y vómitos posquimioterapia para contribuir a mejorar su calidad de vida.
- Actualizar y unificar los esquemas antieméticos reduciendo su variabilidad.

3. FISIOPATOLOGÍA E IMPACTO CLÍNICO DE LAS NÁUSEAS Y LOS VÓMITOS POSQUIMIOTERAPIA

Las náuseas y los vómitos posquimioterapia tienen un origen multifactorial y se clasifican con relación al momento de aparición en agudos, diferidos y anticipato-

rios^{6,13,14}. Probablemente, cada una de ellas es un fenómeno biológico distinto y presenta distintos retos respecto al tratamiento^{6,13-15}. Aunque el mecanismo de los vómitos no es bien conocido, participan estímulos de origen periférico y procedentes del sistema nervioso central, que confluyen en el centro del vómito que, a su vez, origina las aferencias necesarias para producir la emesis^{10,14}.

3.1. Náuseas y vómitos posquimioterapia agudos

La emesis aguda es la que se produce en las primeras 18-24 horas después de la administración de quimioterapia y, en el caso del cisplatino, tiene un pico máximo en las primeras 4-8 horas¹⁵. La serotonina es un mediador muy importante en esta fase.

3.2. Náuseas y vómitos posquimioterapia diferidos

La emesis diferida es la que ocurre después de 24 horas tras la administración de quimioterapia. Su incidencia es aún mayor que los agudos y aparecen después de que el paciente ha abandonado el hospital. Incluso con protección completa en fase aguda, hasta un 40% de los pacientes los padecen. En el caso del cisplatino, tiene un pico máximo entre las 48-72 horas y puede llegar a 6-7 días^{6,7}. Los fármacos que producen con mayor frecuencia emesis retardada son: carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida y oxaliplatino.

3.3. Náuseas y vómitos posquimioterapia anticipatorios

La emesis anticipatoria se produce antes de que el paciente reciba el ciclo de quimioterapia. Suele aparecer en pacientes que han presentado náuseas y vómitos graves durante ciclos previos de quimioterapia. Encajan en un modelo de aprendizaje en el que estímulos visuales, sonidos y olores, e incluso la propia ansiedad, pueden servir como factor desencadenante de la náusea y el vómito^{8,15}. Son difíciles de controlar una vez que aparecen con cualquier tratamiento antiemético, por lo que es crítico el control de las náuseas y los vómitos posquimioterapia agudos y diferidos desde el primer ciclo.

4. FACTORES DE RIESGO

4.1. Relacionados con el paciente

- Sexo (más frecuente en la mujer).
- Consumo de alcohol (efecto protector).
- Edad (con más frecuencia en jóvenes).
- Estado general, depresión, ansiedad.
- Historia de vómitos en embarazo, mareo del viajero, etc.

4.2. Emetogenicidad de la quimioterapia

La frecuencia y la intensidad de las náuseas y los vómitos posquimioterapia están relacionadas directamente con el tipo y la dosis de la quimioterapia administrada, así como con la velocidad de administración. Las guías clínicas actuales^{10,11,16} establecen cuatro niveles en la clasificación del potencial emetógeno de los diversos quimioterápicos en función del porcentaje de pacientes que experimentan vómitos en ausencia de profilaxis antiemética efectiva. No obstante, los pacientes reciben frecuentemente combinaciones de dos o más fármacos, por lo que el potencial emetógeno puede incrementarse en función del número de fármacos que se combinen y la emetogenicidad de cada uno de ellos.

Adicionalmente, se debe considerar que la utilización de ciertos esquemas de radioterapia tiene un potencial emetógeno moderado o alto, como la irradiación corporal total y la abdominal superior.

5. CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS PARENTERALES SEGÚN SU CAPACIDAD EMETÓGENA

Nivel 4. Capacidad emetógena alta (>90%)

Antraciclina + ciclofosfamida	Doxorrubicina ≥ 60 mg/m ²
Carboplatino AUC $\geq 4^*$	Epirubicina > 90 mg/m ²
Cisplatino*	Estreptozocina
Ciclofosfamida > 1500 mg/m ^{2*}	Ifosfamida ≥ 2 g/m ²

*Fármacos asociados con mayor riesgo de emesis retardada.

Nivel 3. Capacidad emetógena moderada (30-90%)

Azacitidina	Irinotecán
Bendamustina	Irinotecán nanoliposomal
Carboplatino AUC <4*	Ifosfamida <2 g/m ² *
Ciclofosfamida <1500 mg/m ² *	Metotrexato ≥250 mg/m ²
Citarabina >200 mg/m ²	Oxaliplatino*
Doxorrubicina <60 mg/m ² *	Trabectedina
Epirubicina ≤90 mg/m ² *	

*Fármacos asociados con mayor riesgo de emesis retardada.

Nivel 2. Capacidad emetógena baja (10-30%)

Aflibercept	Metotrexato 50-250 mg/m ²
Brentuximab	Mitomicina
Cabazitaxel	Paclitaxel
Carfilzomib	Paclitaxel albúmina
Citarabina 100-200 mg/m ²	Pemetrexed
Docetaxel	Pixantrona
Doxorubicina liposomal no pegilada	Raltitrexed
Eribulina	Topotecán
Etopósido	Trametinib
5-fluorouracilo	Vinflunina
Gemcitabina	

Nivel 1. Capacidad emetógena mínima (<10%)

Atezolizumab	Nivolumab
Avelumab	Obinutuzumab
Bevacizumab	Panitumumab
Bleomicina	Pembrolizumab
Bortezomib	Pertuzumab
Cemiplimab	Ramucirumab
Cetuximab	Rituximab
Citarabina $\leq 100 \text{ mg/m}^2$	Temsirólimus
Cladribina	Trastuzumab
Daratumumab	Trastuzumab emtansina
Durvalumab	Vinblastina
Fludarabina	Vincristina
Ipilimumab	Vindesina
Metotrexato $\leq 50 \text{ mg/m}^2$	Vinorelbina

6. CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS ORALES SEGÚN SU CAPACIDAD EMETÓGENA

Nivel 3-4. Capacidad emetógena moderada-alta

Ceritinib	Lomustina
Ciclofosfamida ≥ 100 mg/m ² /día	Niraparib
Crizotinib	Olaparib
Dabrafenib	Procarbaccina
Encorafenib	Rucaparib
Etopósido	Temozolomida >75 mg/m ² /día
Imatinib >400 mg/día	Vinorelbina
Lenvatinib >12 mg/día	

Nivel 2-1. Capacidad emetógena baja-mínima

Abemaciclib	Mercaptopurina
Afatinib	Metotrexato
Alectinib	Nilotinib
Axitinib	Osimertinib
Bosutinib >400 mg/día	Palbociclib
Cabozantinib	Pazopanib
Capecitabina	Pomalidomida
Ciclofosfamida <100 mg/m ² /día	Ponatinib
Clorambucilo	Regorafenib
Cobimetinib	Ribociclib
Dasatinib	Ruxolitinib
Erlotinib	Sorafenib
Everólimus	Sunitinib
Fludarabina	Talidomida
Gefitinib	Temozolomida <75 mg/m ² /día
Hidroxiurea	Topotecán
Ibrutinib	Trametinib
Imatinib ≤400 mg/día	Trifluridina/tipiracil
Idelalisib	Vandetanib
Lapatinib	Vemurafenib
Lenalidomida	Venetoclax
Lenvatinib ≤12 mg/día	Vismodegib
Melfalán	

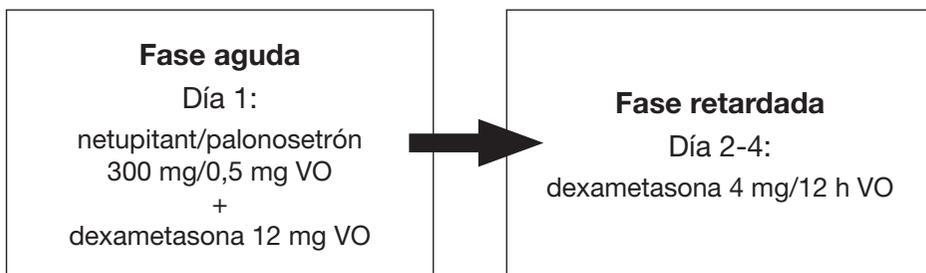
En regímenes con más de un fármaco, se seleccionará la terapia antiemética requerida para el fármaco con mayor capacidad emetógena.

7. PAUTAS ANTIEMÉTICAS RECOMENDADAS EN TRATAMIENTOS PARENTERALES

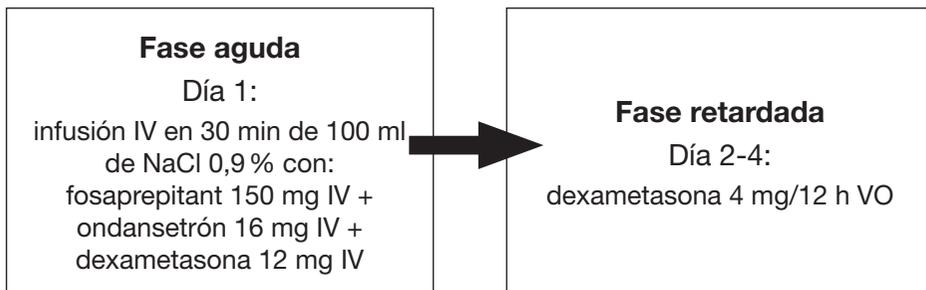
Nivel 4. Capacidad emetógena alta (>90%)

Pauta de primera elección

Por vía oral:



En caso de intolerancia oral, se administrará IV:



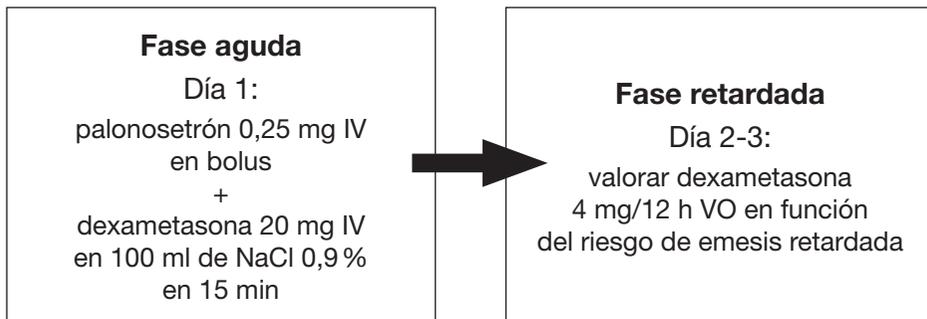
En pacientes con cáncer de mama en tratamiento con combinaciones de antraciclina-ciclofosfamida (AC, EC, FAC, FEC, TAC), se utilizará el mismo esquema antiemético sin dexametasona en días 2 a 4, salvo mal control de náuseas o vómitos. En los tratamientos con carboplatino también se podría omitir la dexametasona.

Pauta alternativa

En caso de intolerancia oral o fallo en la pauta de elección, sustituir ondansetrón por palonosetrón 0,25 mg IV en bolo día 1 y resto de esquema igual.

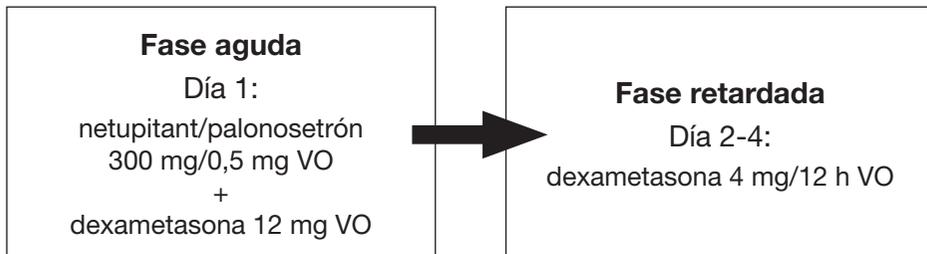
Nivel 3. Capacidad emetógena moderada (30-90%)

Pauta de primera elección

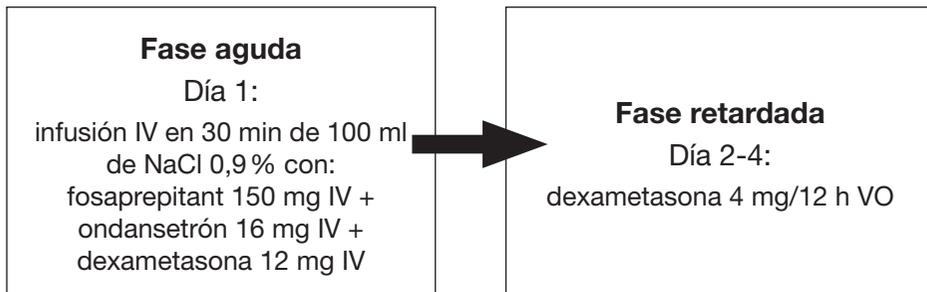


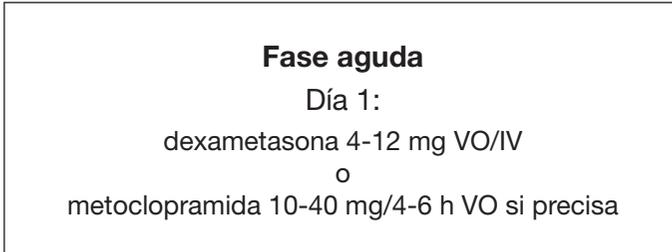
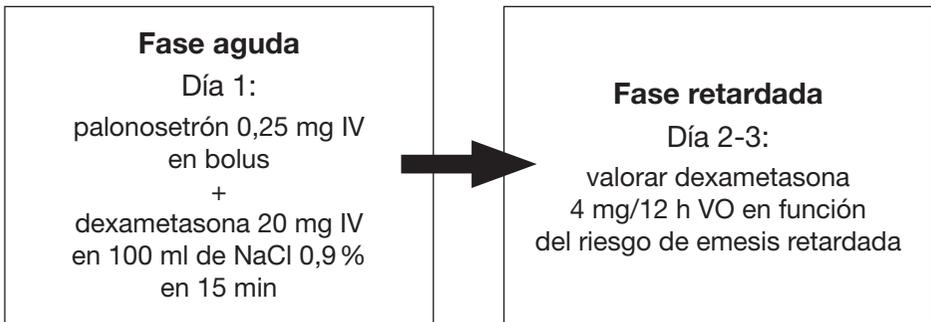
Pautas alternativas

Por vía oral:

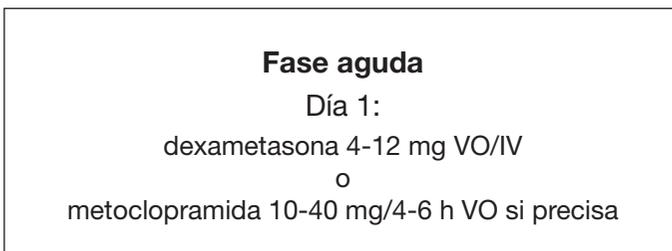


En caso de intolerancia oral, se administrará IV:



Nivel 2. Capacidad emetógena baja (10-30%)*Pauta de primera elección**Pauta alternativa***Nivel 1. Capacidad emetógena mínima (<10%)***Pauta de primera elección*

Sin profilaxis antiemética.

Pauta alternativa

8. PAUTAS ANTIEMÉTICAS RECOMENDADAS EN TRATAMIENTOS ORALES

Nivel 3-4. Quimioterapia alta o moderadamente emetógena

Ondansetrón 8 mg/12 h VO
Comenzar 30 min antes del inicio de quimioterapia
y continuar diariamente durante el tratamiento

Nivel 1-2. Quimioterapia baja o mínimamente emetógena

No requiere profilaxis antiemética programada

Pauta opcional

Metoclopramida o haloperidol si precisa.

8.1. Protocolos de varios días

Se administrará la profilaxis antiemética de la fase aguda el día 1, seguida de una pauta de dexametasona diaria correspondiente a la dosis de la fase aguda para los días restantes de quimioterapia. Es decir, lo único que se deberá repetir será el corticoide, ya que el efecto del netupitant, el palonosetrón y el fosaprepitant perdura durante varios días debido a su larga vida media de eliminación. En el caso de utilizar una pauta que contenga ondansetrón en lugar de palonosetrón, este se administrará durante todos los días de tratamiento activo (siempre que se ajuste al potencial emetógeno de los fármacos utilizados).

Si es un régimen que causa emesis diferida, considerar añadir dexametasona a la pauta los 2-3 días posteriores.

8.2. Excepciones

8.2.1. Pacientes diabéticos descompensados

8.2.1.1. Fase aguda

- Se administrará dexametasona a las mismas dosis que en paciente no diabético. Se individualizará en función de la tolerancia del paciente a la quimioterapia.
- En tratamientos de nivel 3 y 4, sustituir ondansetrón por palonosetrón 0,25 mg IV (en caso de no usar netupitant/palonosetrón).

8.2.1.2. Fase retardada

- Nivel 4: se podrá sustituir la dexametasona por haloperidol, siempre a criterio del médico.
- Nivel 3: se administrará solo metoclopramida en la fase retardada.

8.2.2. Regímenes terapéuticos que contienen un corticoide

Se utilizarán las dosis de corticoide del esquema como premedicación, para aprovechar su efecto antiemético, sin duplicar el corticoide. Ejemplo: CHOP.

9. TRATAMIENTO DE RESCATE

9.1. Principios generales

- Es mejor prevenir que tratar.
- Mantener equilibrio hidroelectrolítico.
- Descartar etiología orgánica: infiltración tumoral, metástasis en sistema nervioso central, etc.
- Adición de un fármaco de diferente clase en el momento de los síntomas.
- Replantear la profilaxis del siguiente ciclo, proporcionando mayor protección que la actual.

9.2. Opciones de tratamiento

- Dexametasona: 12 mg/día VO/IV si no ha sido administrada previamente.
- Haloperidol: 0,5-2 mg/6 h VO/IM/IV.
- Lorazepam 0,5-2 mg/6 h.
- Metoclopramida: 10-20 mg/4-6 h VO/IV.
- Ondansetrón: 8 mg/día IV u 8 mg/12 h VO si no ha sido administrado palonosetrón previamente.
- Olanzapina: 5-10 mg/día VO.

9.3. Recomendaciones para el siguiente ciclo

- Si no hay náuseas o vómitos: seguir igual.
- Náuseas y vómitos controlados o náuseas sin vómitos: mantener la pauta previa añadiendo de forma programada el tratamiento que se utilizó como rescate.
- Náuseas y vómitos no controlados (grado 2-3) a pesar del tratamiento de rescate:
 - Valoración clínica de otras posibles causas asociadas.
 - Considerar cambiar tratamiento al de un nivel superior.
 - Añadir lorazepam si no se estaba administrando.

10. TRATAMIENTO DE LAS NÁUSEAS Y LOS VÓMITOS ANTICIPATORIOS

- Profilaxis adecuada en cada ciclo de quimioterapia.
- Apoyo psicológico.
- Lorazepam: 0,5-2 mg VO la noche previa a la quimioterapia y la mañana de su administración.

11. TRATAMIENTO DE LAS NÁUSEAS Y LOS VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA DURANTE EL EMBARAZO

Clasificación del riesgo durante el embarazo de los distintos antieméticos incluidos en el protocolo.

Fármaco	FDA*	ADEC#	Observaciones
Clozapina	B	C	Los estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo fetal, pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Atraviesa la placenta y se detecta en sangre fetal y líquido amniótico. Su uso al final del embarazo puede asociarse a efectos extrapiramidales, distrés respiratorio y letargo en el recién nacido.
Dexametasona	-	A	A partir de las diez semanas de gestación, su uso en cursos cortos no es previsible que represente riesgo para el feto. Monitorizar sanguínea y glucemia en la madre.
Haloperidol	C	C	No recomendado su uso.
Lorazepam	D	C	No recomendado su uso, especialmente las 10 primeras semanas de embarazo.
Metoclopramida	B	A	No teratogénico. Estudios con dosis inferiores a las usadas en emesis por quimioterapia, durante el primer trimestre, no mostraron efectos adversos ni en la madre ni en el feto. Riesgo de efectos extrapiramidales en la madre y posiblemente en el neonato.
Netupitant/ Palonosetrón	C	D	No recomendado su uso.
Ondansetrón	B	B ₁	Fármaco de elección con los datos disponibles.

*US Food and Drug Administration Pregnancy Risk Categories

#Australian Pregnancy Category Definitions

11.1. Recomendaciones

Ajustar la pauta antiemética al nivel emetógeno de la quimioterapia empleada, teniendo en cuenta:

- Fármaco de elección para emesis aguda: ondansetrón ± dexametasona.
- Fármaco de elección para emesis retardada: dexametasona.
- Usar siempre la dosis mínima eficaz.

12. ADVERTENCIAS SOBRE EL USO DE NETUPITANT/PALONOSETRÓN Y FOSAPREPITANT

La interacción de netupitant con el citocromo CYP3A4 se asocia con un incremento de la exposición sistémica de los agentes quimioterápicos que se metabolizan por esta vía (como docetaxel y etopósido), así como a otros fármacos como dexametasona, eritromicina, ketoconazol y benzodiazepinas (midazolam, alprazolam, triazolam). La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) se debe abordar con precaución y la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) se debe evitar. Asimismo, es preciso tener precaución con la administración concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (como antagonistas selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, ISRN), en cuyo contexto se han descrito casos de síndrome serotoninérgico. Dado que netupitant-palonosetrón no es metabolizado por CYP2C9, no presenta interacción con fármacos metabolizados por este citocromo, como la warfarina. Asimismo, tampoco presenta interacción con anticonceptivos orales¹⁷.

El uso concomitante con dexametasona puede dar como resultado un aumento de hasta un 50 % de sus concentraciones plasmáticas.

En el caso de fosaprepitant, además de las consideraciones anteriores, debe tenerse en cuenta que podría inducir el CYP2C9 y reducir las concentraciones plasmáticas de fenitoína, midazolam, tolbutamida y warfarina, así como reducir la eficacia de anticonceptivos orales (hasta dos meses después).

13. BIBLIOGRAFÍA

1. De las Peñas R, Blasco A, De Castro J, Escobar Y, García-Campelo R, Gúrpide A, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1237-42.
2. Lorusso D, Bria E, Costantini A, Di Maio M, Rosti G, Mancuso A. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life - An Italian survey. *Eur J Cancer Care*. 2016;26(2):e12618.
3. Navari R, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Engl J Med*. 2016;374(14):1356-67.
4. Bilgrami S, Fallon B. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Postgrad Med*. 1993;94(5):55-64.
5. Laszlo J, Lucas V. Emesis as a critical problem in chemotherapy. *New Engl J Med*. 1981;305(16):948-9.
6. Morrow G, Hickok J, Burish T, Rosenthal S. Frequency and clinical implications of delayed nausea and delayed emesis. *Am J Clin Oncol*. 1996;19(2):199-203.
7. Pardo MA, Lahmar I, Raymundo A, Camacho MD, Martínez M, Talens A, et al. Efectividad de un protocolo consensuado para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. *Farm Hosp*. 2012;36(6):518-24.
8. Díaz Fernández N, Camacho Romera MD, De la Paz Pérez A, Bujaldón Quejereta N, Martín Tercero P, Esplá González S, et al. Protocolo antiemético en tratamientos citostáticos. Madrid: Luzán 5; 2014.
9. Ettinger D, Berger M, Anand S, Barbour S, Bergsbaken J, Brandt D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Antiemesis, version 1.2021. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
10. Olver I, Ruhlmann C, Jahn F, Schwartzberg L, Rapoport B, Rittenberg C, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Controlling nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. *Support Care Cancer*. 2016;25(1):297-301.
11. Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):452-8.
12. Gralla R, Osoba D, Kris M, Kirkbride P, Hesketh P, Chinnery L, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2971-94.
13. Andrews P, Naylor R, Joss R. Neuropharmacology of emesis and its relevance to anti-emetic therapy. *Support Care Cancer*. 1998;6(3):197-203.
14. Grunberg S, Deuson R, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004;100(10):2261-668.
15. Morrow G, Roscoe J, Kirshner J, Hynes H, Rosenbluth R. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998;6(3):244-7.
16. Kris M, Hesketh P, Somerfield M, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller J, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2932-47.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de netupitant/palonostrón (Akynzeo®) en la prevención de emesis asociada a quimioterapia moderada y altamente emetógena. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-netupitant-palonostron-akynzeo.pdf>.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

- **AC:** doxorrubicina + ciclofosfamida.
- **AUC:** área bajo la curva.
- **CHOP:** ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona.
- **CYP3A4:** citocromo P-450 isoenzima 3A4.
- **CYP2C9:** citocromo P-450 isoenzima 2C9.
- **EC:** epirubicina + ciclofosfamida.
- **FAC:** ciclofosfamida + doxorrubicina + 5-fluorouracilo.
- **FEC:** ciclofosfamida + epirubicina + 5-fluorouracilo.
- **IM:** vía intramuscular.
- **IV:** vía intravenosa.
- **TAC:** doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel.
- **VO:** vía oral.

