

## Tratamiento del vómito en la quimioterapia: Papel de los antagonistas 5HT<sub>3</sub>

ELSA QUINTANA, EUGENIA GARCÍA-ZARAGOZÁ  
Y JUAN VICENTE ESPUGUES

Departamento de Farmacología.  
Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia.

El tratamiento del cáncer mediante la quimioterapia comenzó hace 60 años, tras la II Guerra Mundial, con el empleo de las mostazas nitrogenadas. El efecto adverso más grave de estos fármacos fue la toxicidad para la médula ósea, que limitaba su uso a dosis superiores. Posteriormente, avances llevados a cabo en el campo de la inmunología consiguieron controlar dicha mielosupresión, dejando paso a la toxicidad en otros órganos como el criterio limitante de las dosis<sup>1</sup>. Sin embargo, poco o nada de atención se prestaba a los vómitos y náuseas inducidos por esta terapia. De hecho, la mayoría de los especialistas los consideraban un efecto menor, inevitable y sin posibilidad de tratamiento<sup>2</sup>.

Hacia finales de la década de los setenta habían aparecido en el mercado nuevos fármacos antitumorales más potentes pero, a su vez, con mayor poder emético. Fue entonces cuando los vómitos y náuseas que provocaban en los pacientes comenzaron a considerarse más seriamente, incluyéndose en la lista de efectos adversos capaces de limitar la dosis empleada de fármaco.

Las complicaciones que una emesis descontrolada podría acarrear en este tipo de pacientes abarcan la deshidratación, malnutrición, pérdida de peso, alteraciones metabólicas (hipopotasemia, hiponatremia o hipocloremia) e, incluso, erosión dental o daño esofágico. Todo ello sin mencionar el impacto sobre la calidad de vida del propio enfermo y por extensión de sus familiares y personal que los atiende<sup>3</sup>.

Este hecho constituyó el pistoletazo de salida en la búsqueda de fármacos antieméticos eficaces. En 1981 se descubrieron los efectos antieméticos de dosis altas de metoclopramida. Durante los siguientes años se generalizó el uso de la terapia antiemética combinada. Pero la gran revolución en este campo llegó a finales de la década con los antagonistas del receptor 5HT<sub>3</sub> (fig. 1), los cuales poseían a la vez una mayor efectividad y tolerancia<sup>2</sup>.

Actualmente, las náuseas asociadas a la terapia anticancerosa ocupan el primer lugar de los efectos secundarios señalados por los propios pacientes, seguidos de la pérdida del cabello y el estrés de la próxima sesión de quimioterapia. Con la generalización del tratamiento antiemético, tanto en regímenes profilácticos como paliativos, los vómitos han caído hasta un quinto puesto, en el ranking antes mencionado<sup>4</sup>. La razón por la cual las náuseas siguen todavía hoy a la cabeza de la lista se debe precisamente a que, a pesar de que ambos forman parte del mismo arco reflejo, la náusea es una experiencia subjetiva, más difícil de cuantificar, estudiar y reproducir en modelos animales.

### PUNTOS CLAVE

El principal mecanismo de activación de la emesis inducida por la quimioterapia (EIQ) se da a nivel abdominal, mediado por activación de los receptores 5HT<sub>3</sub>.

Los antagonistas 5HT<sub>3</sub> (gransetrón, ondansetrón y tropisetrón) constituyen el tratamiento de elección en la emesis aguda inducida por agentes quimioterápicos de potencial emético severo a moderado.

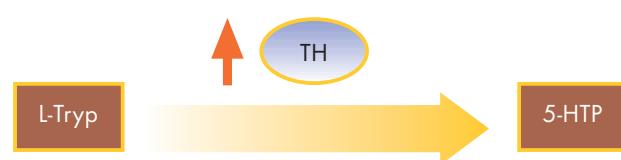
En casos de emesis aguda inducida por agentes quimioterápicos de potencial emético leve se emplea la metoclopramida, cannabinoides o fenotiacinas.

Como tratamiento adyuvante se suelen emplear los corticosteroides y las benzodiacepinas.

Se ha descrito una baja incidencia de efectos adversos debido a los antagonistas 5HT<sub>3</sub>. Éstos son: leve dolor de cabeza, estreñimiento y un ligero y transitorio aumento de las transaminasas.

**Figura 1.** Ruta de biosíntesis de la serotonina y efecto de la quimioterapia.

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es una amina biogéna localizada en el epitelio del tracto gastrointestinal, vías aéreas y piel, lo que indica que se trata de una amina destinada a cumplir funciones de defensa del organismo frente a agresiones del entorno. Prueba de ello es su participación en la emesis y las diarreas, ambos procesos destinados a eliminar del organismo toxinas ingeridas<sup>18</sup>. Se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano. Sufre una primera oxidación por la enzima triptófano hidroxilasa (TH) que lo convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP), siendo éste el paso limitante en la cadena de síntesis.



Efecto de la quimioterapia sobre las actividades enzimáticas<sup>10</sup>.

## Fisiopatología de la emesis inducida por la quimioterapia (EIQ)

La EIQ puede clasificarse en tres grandes grupos en función del tiempo que tarda en aparecer el vómito una vez administrada la quimioterapia, y de la duración de los síntomas:

- *EIQ aguda*, los síntomas comienzan entre 1 y 4 h tras la quimioterapia, teniendo un máximo de incidencia entre las 4 y 12 h y duran hasta las 24 h.

- *EIQ retrasada*, cuyos síntomas aparecen entre las 24 y 72 h y duran varios días.

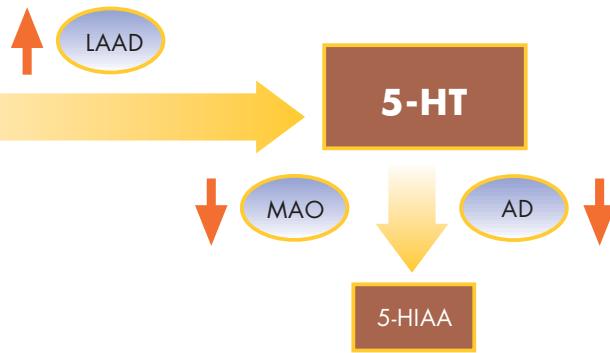
- *EIQ anticipada*, que es la forma de emesis iatrogénica psicosomática la cual se da en aquellos casos en los que la EIQ ha sido mal controlada en el primer ciclo de quimioterapia. Los síntomas aparecen en las 24 h antes del comienzo del siguiente ciclo de quimioterapia y no están provocados por la acción directa del agente antineoplásico, sino que se trata de una respuesta aprendida y condicionada provocada por los efectos emetizantes de las sesiones previas.

La mayoría del progreso se ha dado en el control de la EIQ aguda mientras que la EIQ retrasada y la EIQ anticipada continúan siendo un serio problema desde el punto de vista terapéutico<sup>4</sup>. Lo que parece claro es que las tres formas están relacionadas, de manera que un buen control de la EIQ aguda va a disminuir la gravedad o incluso evitar la aparición tanto de la EIQ retrasada como de la anticipada.

### Fisiología del vómito

A la hora de estudiar la EIQ es importante, en primer lugar, definir una serie de conceptos<sup>5</sup>:

Posteriormente sufre una descarboxilación mediante la L-aminoácido-descarboxilasa (LAAD), originando la 5-HT. Una vez liberada de las células enterocromafines, pasa a la sangre y es capturada por el hígado, endotelio vascular y pulmonar, donde transformada por las enzimas monoaminoxidasa (MAO) y aldehído-deshidrogenasa (AD) en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Los niveles de excreción urinaria de este último metabolito se emplean como marcador de síntesis de 5-HT endógena, y se correlacionan en clínica con episodios de emesis, dando un valor aproximado del poder emético de un quimioterápico.



- *Náusea*. Sensación subjetiva desagradable, frecuentemente acompañada de signos de alteración vegetativa derivados de actividad simpática (sudor, palidez, dilatación de la pupila, frío) y parasimpática (hipersalivación).

- *Arcadas*. Movimientos no expulsivos en los que predomina la contracción sincrónica de músculos inspiradores (intercostales externos y diafragma) y abdominales. Durante todo el proceso, la glotis permanece cerrada y se establece una presión intratorácica negativa, responsable de impedir la salida del contenido del estómago al exterior.

- *Vómito*. Proceso de naturaleza refleja cuya finalidad es la expulsión o vaciamiento forzado del contenido gástrico, y a veces intestinal, a través de la boca. Para ello se produce una contracción intensa y sinérgica de los músculos abdominales que aumenta la presión intragástrica. Simultáneamente, el diafragma periesofágico se relaja, facilitando de este modo el paso del contenido gástrico al esófago y de ahí al exterior.

Se trata de tres procesos independientes entre sí, de manera que la aparición de uno de ellos no implica necesariamente la sucesión de los otros dos.

### Neurofarmacología de la EIQ

Numerosos neurotransmisores están involucrados en el arco reflejo del vómito. Receptores dopamínergicos, serotoninérgicos, muscarínicos e histaminérgicos se ven activados en este proceso (fig. 2). Los receptores tipo 2 de la dopamina (D<sub>2</sub>) juegan un papel importante. Sin embargo, el subtipo 3 de los receptores de la serotonina (5HT<sub>3</sub>) son, probablemente, los principales receptores que participan en la EIQ aguda.

Recientemente se ha sugerido que otros neurotransmisores también pueden estar involucrados, tales como determinadas citocinas, prostaglandinas, opiáceos endógenos, encefalinas, vasopresina, péptido YY, determinadas catecolaminas<sup>6</sup> y, sobre todo, la unión de la sustancia P sobre el receptor de la neuroquinina 1 (NK<sub>1</sub>).

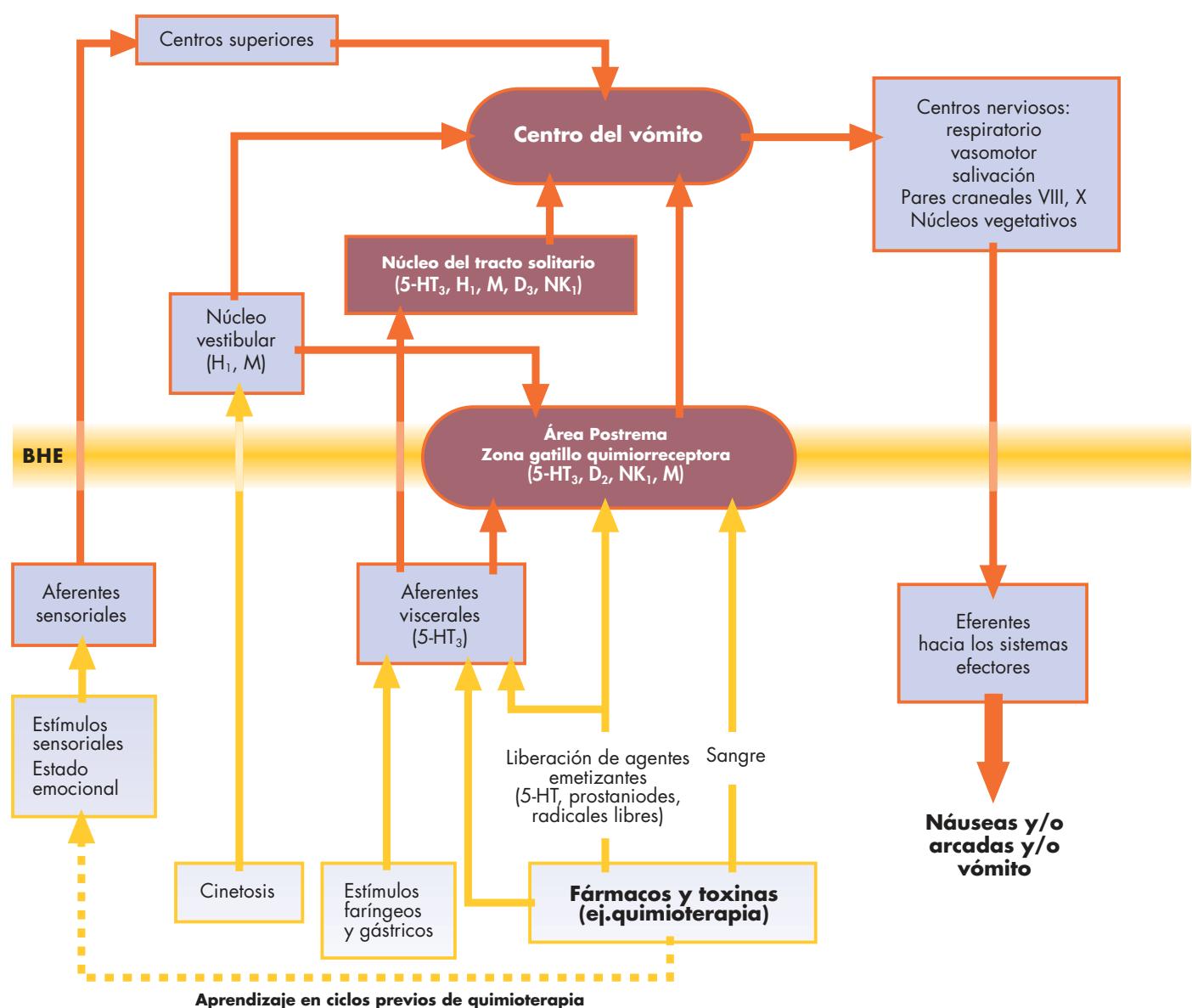
La EIQ obedece a la acción conjunta de factores neuroquímicos, psicológicos y locales (fig. 2).

Durante muchas décadas se consideró que el reflejo de la emesis tenía su punto de partida en el sistema nervioso central (SNC), concretamente en el área postrema (AP). Fue en 1988 cuando se lanzó la hipótesis de que el principal mecanismo de activación de la EIQ se daba a nivel abdominal, mediado por activación de los receptores 5HT<sub>3</sub><sup>7</sup>.

Actualmente se sabe que el inicio de la emesis inducida por los citotóxicos o la radioterapia es consecuencia de la generación de radicales libres y óxido nítrico<sup>8</sup> además, posiblemente, de otros mediadores de la inflamación. Éstos estimulan las interneuronas colinérgicas a la vez que alteran la sensibilidad de otros sistemas de neurotransmisores del tracto gastrointestinal. Dichos cambios necesitan un mínimo de 30 min para producirse, tiempo que coincide exactamente con el período de latencia que sucede siempre entre la administración del fármaco y la aparición de los vómitos<sup>9</sup>.

La activación colinérgica estimula la liberación de serotonina (5-HT) de su principal lugar de almacenamiento, que son las células enterocromafines (CE) de la mucosa intestinal. Esta 5-HT actúa sobre los receptores 5-HT<sub>3</sub> vecinos localizados en las neuronas aferentes vagales del tracto digestivo superior<sup>10</sup>.

Figura 2. Neurofarmacología del vómito.



BHE: barrera hematoencefálica; 5HT: serotonina; 5HT<sub>3</sub>: receptor serotoninérgico tipo 3; D<sub>2</sub>: receptor dopaminérgico tipo 2; D<sub>3</sub>: receptor dopaminérgico tipo 3; H<sub>1</sub>: receptor histaminérgico tipo 1; M: receptor muscarínico; NK<sub>1</sub>: receptor de neuroquinina tipo 1.

La terminal central de dichas fibras está en el núcleo del tracto solitario (NTS), localizado en el tronco del encéfalo, y su estimulación eléctrica produce un aumento local de los niveles de 5-HT, además de inducir el vómito<sup>11</sup>. Varios estudios han demostrado que el nervio vago es la principal vía aferente involucrada en la detección de estímulos eméticos<sup>12</sup>.

La náusea y el vómito están coordinados centralmente por un núcleo integrador denominado centro del vómito (CV)<sup>13</sup>. De manera general, el CV se ubica físicamente en el NTS; sin embargo, es probable que, más que de un centro propiamente dicho, se trate de un sistema de integración de la respuesta del vómito que regula las complejas interacciones existentes entre el NTS, el núcleo motor dorsal del vago, el AP y los núcleos somáticos y vegetativos que coordinan la respuesta emética.

En el SNC diversos núcleos y áreas pueden ser estimulados e influir posteriormente sobre el CV (fig. 2):

- El área postrema se localiza en el suelo del IV ventrículo. Su característica principal es la de carecer de barrera hematoencefálica siendo, por lo tanto, fácilmente accesible a muchos compuestos químicos que no difundirían a través de barreras lípidicas (entre ellos la mayoría de antineoplásicos<sup>6,14</sup>). En ella se localiza la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) cuya activación específica provoca el vómito.
- El sistema vestibular, el cual desencadena las náuseas y el vómito por cinetosis.
- Estructuras corticales y del tallo cerebral, como son la corteza cerebral, el hipotálamo y el tálamo. Intervienen en vómitos relacionados con los órganos de los sentidos o desencadenados por factores psicológicos<sup>15</sup>. Este último sería el caso de la EIQ anticipada.

**Tabla 1.** Tratamiento recomendado de la emesis inducida por la quimioterapia (EIQ)

<b>I - Día de la quimioterapia (tratamiento de la EIQ aguda):</b>		
<b>Tratamiento quimioterápico</b>  Potencial emético severo a moderado, ej.: Cisplatino ( $> 75 \text{ mg/m}^2$ ) Carboplatino + ciclofosfamida Carmustina 5-fluorouracilo ( $> 1.000 \text{ mg/m}^2$ )	<b>Tratamiento antiemético</b>  Antagonista 5HT <sub>3</sub> : Granisetrón Tropisetrón Ondansetrón (se recomienda la vía oral)	+
Potencial emético leve, ej.: Bleomicina Vincristina Vinblastina 5-fluorouracilo ( $< 1.000 \text{ mg/m}^2$ )	Se desaconsejan los antagonistas 5HT <sub>3</sub> , dado su elevada potencia y precio.  Alternativa: Metoclopramida Cannabinoides Fenotiacinas	+
<b>II - Día siguiente tras la quimioterapia (prevención de la EIQ retrasada):</b>		
Metoclopramida + dexametasona, durante 2 o 3 días. Nueva tendencia: antagonista NK <sub>1</sub> .		
<b>III - Prevención de la EIQ anticipada:</b>		
Un adecuado tratamiento de la EIQ aguda constituye la mejor prevención. Como se trata de una respuesta aprendida, el mejor tratamiento preventivo incluye la terapia no farmacológica (atención psicológica del paciente, técnicas de relajación e hipnosis) asociada al tratamiento farmacológico con ansiolíticos.		

Una vez el CV ha procesado e integrado la información procedente de estos centros, manda impulsos al centro de salivación, respiratorio, vasomotor y a los pares craneales VIII y X. Con ello, pone en marcha las respuestas periféricas correspondientes que producirán en su conjunto el vómito.

### Factores que influyen en la EIQ

El adecuado control de la EIQ constituye un problema complejo debido a la gran diversidad de factores que la modulan<sup>16</sup>. El potencial emético de los citostáticos varía mucho, desde el cisplatino, que induce vómito severo en prácticamente todos los pacientes, a la bleomicina, que raramente provoca vómito. Esto va a determinar la terapia antiemética a seguir (tabla 1). El patrón de emesis difiere entre los distintos agentes citotóxicos<sup>17</sup>. El cisplatino sigue un patrón bifásico: tras su administración se observa una fase intensa que se termina en las primeras 12 h, después el vómito remite hasta la siguiente fase que tiene su máximo entre las 48-72 h. Este patrón bifásico contrasta con el patrón monofásico que siguen la mayoría de los agentes citotóxicos; para la ciclofosfamida o carboplatino el vómito puede prolongarse durante 3 días.

La dosis también influye en el potencial emético, de forma que aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. En cuanto al cisplatino, por ejemplo, el vómito provocado por dosis bajas de este fármaco puede ser prevenido con el tratamiento antiemético tradicional, pero cuando se aplica en dosis elevadas el control del vómito se hace más difícil y ni siquiera el tratamiento con los fármacos antieméticos más potentes lo puede combatir. Desafortunadamente, la tendencia actual es emplear una terapia combinada en la cual el potencial emético de la mezcla de quimioterápicos es con frecuencia mayor que el que posee cada uno de ellos por separado.

Respecto a la vía de administración del antineoplásico, se ha observado que la vía oral genera una respuesta emética menor que la vía intravenosa. En este segundo caso, una perfusión es generalmente menos emética que la administración en bolo.

La susceptibilidad individual del paciente es también un factor a tener en cuenta: la fase de la quimioterapia en la que se encuentra, la edad (los pacientes jóvenes parecen ser más susceptibles), el sexo (el control de la emesis es más difícil en las mujeres), el alcoholismo (los pacientes con ingesta alcohólica importante presentan un riesgo significativamente menor de sufrir el vómito), o la presencia de patologías asociadas.

### Tratamiento farmacológico de la EIQ

Como ya se comentó en la introducción, el tratamiento de la EIQ se inició con el empleo de la metoclopramida a dosis superiores a las convencionales. Su acción antiemética convencional se debe en parte al bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> y en parte a su carácter procinético como agonista 5HT<sub>4</sub><sup>18</sup>. Sin embargo, sólo a dosis muy elevadas se observa un comportamiento antagonista 5HT<sub>3</sub>, responsable de su acción antiemética frente a los vómitos inducidos por los citotóxicos o la radioterapia. A estas dosis elevadas suelen aparecer efectos adversos (sedación, diarreas y movimientos extrapiramidales, entre otros). La introducción de los antagonistas 5HT<sub>3</sub> en la práctica clínica ha sustituido casi por completo a la metoclopramida debido a su mayor eficacia y tolerancia (tabla 1).

### Antagonistas 5HT<sub>3</sub>

Su elevada eficacia es precisamente la mejor evidencia que demuestra el papel de la serotonina en la EIQ. En España

sólo se han comercializado el ondansetrón, el granisetrón y el tropisetrón, pero existen muchas más moléculas dentro de este grupo terapéutico (MDL72222, zatosetrona y zacopride, entre otros) que han demostrado poseer actividad antiemética similar<sup>19</sup>.

**Mecanismo de acción.** Los antagonistas 5HT<sub>3</sub> ejercen su acción farmacológica mediante el bloqueo selectivo de los receptores 5HT<sub>3</sub> centrales y periféricos<sup>20</sup>, situados estos últimos a dos niveles: en las fibras nerviosas aferentes vagales del tracto gastrointestinal, y en la superficie de las células enterocromafínes<sup>10</sup>. Se trata de autorreceptores que necesitan grandes cantidades de serotonina para ser activados. Una vez lo consiguen, ejercen un efecto de retroalimentación positivo aumentando la liberación de 5-HT de la CE.

Los tres fármacos disponibles actualmente en España tienen afinidad similar por el receptor 5-HT<sub>3</sub>, siendo además entre 200 y 600 veces más afines por dicho receptor que la propia 5-HT<sup>10</sup>, de ahí su eficacia como antagonistas, así como la rapidez en ejercer el efecto.

Poseen actividad antiemética específica sobre la EIQ, siendo poco probable una acción más inespecífica, ya que carecen de efecto frente a los vómitos inducidos por apomorfina, loperamida, colecistoquinina o en las cinetosis<sup>19</sup>.

**Características farmacocinéticas<sup>21</sup>.** Tras la administración oral, su absorción es muy rápida y se da principalmente en el tracto digestivo superior donde la concentración de receptores 5HT<sub>3</sub> es mayor<sup>22,23</sup>. Por ello la vía oral parece ser la más adecuada ya que aprovecha al máximo las propiedades farmacológicas de este grupo terapéutico teniendo en cuenta la localización periférica del inicio del arco reflejo que desencadena el vómito<sup>24</sup>.

Su metabolismo es principalmente hepático y los metabolitos se excretan por la orina. Su semivida en pacientes sanos varía desde 3-4 h (ondansetrón y granisetrón) a 7-10 h (tropisetrón)<sup>25</sup>.

El estudio de la eficacia antiemética del ondansetrón, granisetrón y tropisetrón está ampliamente desarrollado, pero no existen datos concluyentes en cuanto a las distintas vías de administración<sup>26</sup>. La administración oral proporciona mayor flexibilidad y comodidad de uso (tanto para el paciente como para el personal sanitario), así como un ahorro en tiempo y personal de enfermería<sup>27</sup>. Esto, unido a que la forma farmacéutica oral es más barata, la convierte en el régimen de elección<sup>28</sup>.

**Reacciones adversas.** El principal logro de estos fármacos, que supuso una revolución en el tratamiento de la EIQ, es su carencia casi total de efectos adversos. Hasta su aparición, la terapia antiemética se llevaba a cabo con fármacos con una marcada actividad antidopaminérgica central, la cual acarreaba multitud de efectos secundarios, que incluían desde leve ansiedad, depresión, nerviosismo, insomnio y fatiga hasta reacciones extrapiramidales del tipo de temblor, acatisia o discinesia tardía.

En el caso de los antagonistas 5HT<sub>3</sub> se ha descrito una baja incidencia de efectos secundarios<sup>29</sup>, entre los que cabe destacar leve dolor de cabeza, estreñimiento y un ligero y temporal aumento de las transaminasas. Sin embargo, estos efectos rara vez

tienen relevancia clínica y pueden ser controlados fácilmente si llega a ser necesario.

**Régimen terapéutico.** Existen numerosos ensayos clínicos que pretenden comparar entre sí la eficacia clínica del granisetrón, ondansetrón y tropisetrón. Sin embargo, es difícil sacar conclusiones conjuntas y se debe ser extremadamente cauteloso al respecto, puesto que tanto su diseño como las poblaciones sobre las que se aplican estos ensayos difieren mucho entre sí. Pese a ello, y en líneas generales, todos coinciden en demostrar que los tres poseen una eficacia similar en el tratamiento de la EIQ agudas<sup>30,31</sup>. Menos unanimidad y más controversia hay en torno a las dosis empleadas, que varían de un estudio a otro.

Como ya se ha comentado anteriormente, la vía de administración más conveniente por su relación coste/efectividad es la oral. Pero además, los ensayos clínicos demuestran que la administración de una única dosis es tan efectiva como las dosis múltiples en la prevención de la EIQ aguda. La evidencia indica que existe un umbral de dosis que bloquea los receptores 5HT<sub>3</sub> por debajo de la cual son inefectivos, y por encima de la cual un incremento no supone un aumento de eficacia.

Los regímenes terapéuticos que asocian antagonistas 5HT<sub>3</sub> con corticosteroides han demostrado ser más eficaces<sup>32-35</sup> en la prevención de la EIQ aguda e incluso en el control de la EIQ retrasada en pacientes de bajo riesgo<sup>36</sup>. El mecanismo de acción por el cual actúan los corticosteroides como antieméticos no está muy claro. Una hipótesis se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas<sup>37</sup>; otra sugiere que los corticosteroides actuarían estabilizando las membranas, con lo que disminuirían la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, reduciendo así la sensibilidad de la vía neuronal que lleva a la activación del vómito. Independientemente del agente quimioterápico administrado, el corticosteroide de elección es la dexametasona, la cual, además de controlar el vómito, ha resultado muy eficaz en la prevención de las náuseas<sup>38,39</sup>.

También merece la pena destacar como terapia adyuvante del tratamiento de la EIQ con antagonistas 5HT<sub>3</sub> el empleo de benzodiacepinas (lorazepam, diazepam). Su potencia antiemética es baja, sin embargo su actividad ansiolítica, sedativa y amnésica es beneficiosa para combatir la ansiedad que se da en los momentos previos a la quimioterapia. Son particularmente útiles en el tratamiento de la EIQ anticipada<sup>40</sup>.

El único caso en el que se desaconseja el uso de los antagonistas 5HT<sub>3</sub> es en pacientes en tratamiento con quimioterápicos considerados de bajo poder emético (tabla 1). En estos casos el riesgo de emesis es mínimo, y resulta innecesario el uso de estos antagonistas tan potentes y caros. En su lugar, se recomienda el uso de:

- Fenotiacinas. Su actividad antiemética se debe principalmente al bloqueo de receptores D<sub>2</sub> en la ZGQ.
- Metoclopramida a dosis altas (1-3 mg/kg).
- Corticosteroides.
- Cannabinoides (Δ-9-tetrahidrocannabinol). Su mayor inconveniente son sus efectos secundarios, más evidentes en ancianos: somnolencia, hipotensión ortostática, sequedad de boca y, a dosis altas, ansiedad, nerviosismo, taquicardia, paranoia o alucinaciones visuales.

## Nuevas aproximaciones en el tratamiento de la EIQ

### Otros compuestos que interfieren en la acción de la serotonina

Dado el importantísimo papel de la serotonina en EIQ y la gran variedad de subtipos de receptores sobre los que dicha amina actúa, parece lógico abordar la terapia antiemética actuando sobre otros receptores diferentes del subtipo 5HT<sub>3</sub>. En este sentido, cabe destacar un reducido número de moléculas con propiedades:

- Agonistas 5HT<sub>4</sub>/antagonistas 5HT<sub>3</sub><sup>41</sup>. La CE posee autorreceptores 5HT<sub>4</sub> en su superficie. Éstos responden a niveles muy bajos de serotonina de manera que frenan su liberación, constituyendo un sistema de retroalimentación negativa<sup>42</sup>. Según esto, una sustancia que se comporte como antagonista 5HT<sub>3</sub> a la vez que agonista 5HT<sub>4</sub>, como las benzamidas y los derivados de la benzimidazolonas, actuará a dos niveles inhibiendo a la vez la liberación de serotonina a partir de las CE y la activación del arco reflejo que desencadena el vómito.
- Agonistas 5HT<sub>1A</sub>. Existen evidencias de que varios agonistas centrales de los receptores 5HT<sub>1A</sub> tienen un efecto antiemético. Hasta el momento han resultado eficaces frente a vómitos condicionados y vómitos inducidos por cinetosis, cisplatino, morfina, apomorfina, sulfato de cobre, nicotina, veratrina y xilacina<sup>43,44</sup>. En este grupo se encuentran 8-OH-DPAT<sup>45</sup> y flesinoxam<sup>46</sup>, que previenen los vómitos inducidos por dos mecanismos diferentes: la xilacina que actúa directamente en la ZGQ, y en el caso de las cinetosis por un bloqueo del aparato vestibular. Se cree que estos agonistas 5HT<sub>1A</sub> actúan bloqueando en algún punto la integración del reflejo emético. Además, se sabe que las CE poseen receptores 5HT<sub>1</sub> y 5HT<sub>2</sub> que autorregulan de alguna manera la liberación de 5-HT. A este respecto las evidencias no son claras ya que existen trabajos que indican que una activación 5HT<sub>1</sub> inhibe la liberación de serotonina, mientras que hay otros que apuntan hacia lo contrario.

### Actividad antiemética de los antagonistas del receptor NK<sub>1</sub>

Una posible alternativa en la búsqueda de nuevos antieméticos es la de interrumpir el flujo de información sensorial que participa en el arco reflejo del vómito. El candidato ideal como neurotransmisor a este nivel es la sustancia P. Se trata de una neuropeptidina clave en la transmisión del dolor y ejerce sus efectos a través de los receptores NK<sub>1</sub><sup>47</sup>. Está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico, incluyendo, por supuesto, las neuronas de las fibras aferentes vagales que inervan el NTS. El hecho que sirvió de punto de partida y que abrió este nuevo campo de investigación fue la observación de que una administración de sustancia P exógena en el NTS era capaz de inducir *per se* el vómito<sup>48</sup>. A partir de entonces, se han identificado numerosos compuestos no peptídicos que bloquean selectivamente el receptor NK<sub>1</sub> con propiedades antieméticas<sup>49,50</sup>. Actualmente cinco de estas moléculas ya están en la fase de ensayos clínicos<sup>51</sup>: vofopitant (GR-205171), CP-

122721, ezlopitant (CJ-11974), MK-869 (L-754030) y su pro-fármaco L-758298.

En un estudio clínico reciente<sup>52</sup> el antagonista MK-869 ha demostrado tener una gran eficacia en el tratamiento de la EIQ tanto aguda (donde la triple asociación de un antagonista 5HT<sub>3</sub>, dexametasona y MK-869 constituye el tratamiento más efectivo) como retrasada. Además, por el momento no se ha descrito ninguna reacción adversa importante.

La principal esperanza que ofrece este grupo de fármacos es su capacidad de bloquear los vómitos que aparecen tras 24 h de la quimioterapia, sobre los cuales sabemos muy poco. Actualmente no existe un tratamiento que controle eficazmente la EIQ retrasada, los antagonistas 5HT<sub>3</sub> carecen de efecto ya que la serotonina no juega un papel determinante en este caso. Parece ser que es la acción directa o indirecta del propio agente quimioterápico, o bien de sus metabolitos, lo que origina el vómito. El estudio a fondo de estos aspectos proporcionará la clave para poder combatir la emesis que surge tras 24 h de la administración de la quimioterapia.

### Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

1. Wolff JA. First light on the horizon: the dawn of chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 405-410.
2. Martin M. Myths and realities of antiemetic treatment. *Br J Cancer* 1992; 66 (Supl 19): 46-51.
3. Barbezat GO. The vomiting patient: A rational approach. *Drugs* 1981; 22: 246-253.
4. ●● Beckwith MC, Mullin S. Prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Part 1. *Hosp Pharm* 2001; 36: 67-82.
5. Calatayud S, Beltrán B, Barrachina MD, Ponce J, Esplugues JV. Farmacología de la motilidad gastrointestinal y del vómito. *Medicina* 1996; 7: 235-243.
6. Valley A. Gastrointestinal complications of cancer chemotherapy. En: *Concepts in Oncology Therapeutics*. Finley RS, Balmer C, 2<sup>nd</sup> Ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc 1998; 147-171.
7. Andrews PL, Rapoport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9: 334-341.
8. Matsuki N, Nakajima S, Saito H. The role of free radicals and nitric oxide in the induction of emesis. En: *Serotonin and the scientific basis of anti-emetic therapy*. Reynolds DJM, Andrews PLR, Davis CJ, editores. Oxford (England): Oxford Clinical Communications, 1995; 77-83.
9. Torii Y, Saito H, Matsuki N. Pirogallol, a generator of free radicals, is emetogenic in *Suncus murinus*. En: *Mechanisms and control of emesis. Colloque INSERM*. Bianchi AL, Grelot L, Miller AD et al, editores. Montrouge (France): Libbey Eurotext, 1992; 223: 147-155.
10. ● Endo T, Minami M, Hirafuji M, Ogawa T, Akita K, Nemoto M et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis, the role of serotonin. *Toxicology* 2000; 153: 189-201.
11. Minami M, Endo T, Nemoto M, Hamaue N, Hirafuji M, Monma Y et al. How do toxic emetic stimuli cause 5-HT release in the gut and the brain? En: *Serotonin and the scientific basis of anti-emetic therapy*. Reynolds DJM, Andrews PLR, Davis CJ, editors. Oxford: Oxford Clinical communication, 1995; 68-76.
12. Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S et al. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 325-345.
13. Miller AD. Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (Supl): 39-43.
14. Mosby's GenRx. The complete reference for generic and brand drugs. St. Louis, MO: Mosby INC, 1999.
15. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *New Engl J Med* 1993; 33: 1790-1796.
16. Doherty KM. Closing the gap in prophylactic antiemetic therapy: patient factors in calculating the emetogenic potential of chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 1999; 3: 113-119.
17. Martín M. The severity and pattern of emesis following different cytotoxic agents. *Oncology* 1996; 53 (Supl 1): 26-31.

18. García-Zaragozá E, Moreno L, Esplugues JV. Importancia farmacológica y clínica de los receptores serotoninérgicos del tracto gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 70-76.
19. Andrew PRL. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and antiemetics. 5-Hydroxytryptamine-3 receptors. En: King F, Jones B, Sanger G, editores. Boca Raton, CRC Press 1994; 255-317.
20. Gidda JS, Evans DC, Cohen ML, Wong DT, Robertson DW, Parli CJ. Antagonism of serotonin<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) receptors within the blood-brain barrier prevents cisplatin-induced emesis in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 695-701.
21. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Scand J Reumatol* 2000; 29 (Supl 113): 37-45.
22. Adams VR, Valley AW. Granisetron: the second serotonin-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1240-1251.
23. Roila F, del Favero A. Ondansetron clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 95-109.
24. Lindley C, Blower P. Oral serotonin type 3-receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced emesis. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 1685-1697.
25. Wolf H. Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Scand J Rheumatol* 2000; 113 (Supl): 37-45.
26. Marr HE, Davey PT, Boyle EA et al. Further studies of the antiemetic activity of granisetron against whole body x-irradiation or cisplatin-induced emesis in the ferret. *Pharmacology* 1994; 48: 283-292.
27. Sánchez LA, Holdsworth M, Bartel SB. Stratified administration of serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists (setrons) for chemotherapy-induced emesis. Economic implications. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 533-556.
28. Anastasia PJ. Effectiveness of oral 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for emetogenic chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2000; 27: 483-493.
29. Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000; 18: 163-173.
30. •• Walton SM. Advances in use of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 207-223.
31. Oge A, Alkis N, Oge O, Kartum A. Comparison of granisetron, ondansetron and tropisetron for control of vomiting and nausea induced by cisplatin. *J Chemother* 2000; 12: 105-108.
32. Perez EA. Use of dexamethasone with 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 72-77.
33. Münstead K, Müller H, Blauth-Eckmeyer E, Stenger K, Zygmund M, Vahrson H. Role of dexamethasone dosage in combination with 5-HT<sub>3</sub>-antagonists for prophylaxis of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Cancer* 1999; 79: 637-639.
34. Liaw C, Wang C, Chang H, Kao C, Huang J. Control of cisplatin-induced emesis with intravenous ondansetron plus intravenous dexamethasone: a crossover study of triple 8 mg dose of ondansetron. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 253-257.
35. Chua D, Sham J, Kwong D, Kwok C, Yue A, Foo YC et al. Comparative efficacy of the three 5-HT<sub>3</sub> antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 185-191.
36. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1554-1559.
37. Rich WM, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ. Methyl-prednisolone as an antiemetic drug during cancer chemotherapy. A pilot study. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 193-198.
38. Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991; 9: 675-678.
39. Smyth JF, Coleman RE, Nicolson M, Gallmeier WM, Leonard RCF, Cornbleet MA et al. Does dexamethasone enhance control of acute cisplatin-induced emesis by ondansetron? *Br J Med* 1991; 303: 1423-1426.
40. Morrow GR, Rosenthal SN. Models, mechanisms and management of anticipatory nausea and emesis. *Oncology* 1996; 53 (Supl 1): 4-7.
41. • Tonini M, Candura SM, Messori E, Rizzi CA. Therapeutic potential of drugs with mixed 5-HT<sub>4</sub> agonist/5-HT<sub>3</sub> antagonist action in the control of emesis. *Pharmacol Res* 1995; 31: 257-260.
42. Gebauer A, Merger M, Killbinger H. Modulation by 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors of the release of 5-hydroxytryptamine from the guinea-pig small intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993; 347: 137-140.
43. Okada F, Torii Y, Saito H, Matsuki N. Antiemetic effects of serotoninergic 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists in *Suncus murinus*. *Jpn J Pharmacol* 1994; 64: 109-114.
44. Van Vliet IM, Westenberg HGM, den Boer JA. Effects of the 5HT<sub>1A</sub> receptor agonist flesinoxan in the panic disorder. *Psychopharmacol* 1996; 127: 174-180.
45. Lucot JB, Crampton GH. 8-OH-DPAT suppresses vomiting in the cat elicited by motion, cisplatin or xylazine. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 627-631.
46. Wolff MC, Leander JD. Antiemetic effects of 5HT<sub>1A</sub> agonists in the pigeon. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49: 385-391.
47. Hökfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 2001; 249: 27-40.
48. Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA et al. The anti-emetic effects of C99,994 in the ferret and the dog: role of the NK receptor. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 84-94.
49. Bleiberg H. A new class of antiemetics: the NK<sub>1</sub> receptor antagonists. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 284-288.
50. Navari R, Reinhardt R, Gralla R, Kris M, Hesketh P, Khojasteh A et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1 receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340: 190-195.
51. • Diemunsch P, Grelet L. Potencial of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000; 60: 533-546.
52. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1759-1767.

## Bibliografía recomendada

Beckwith MC, Mullin S. Prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Part 1. *Hosp Pharm* 2001; 36: 67-82.

Se trata de una reciente revisión cuyo objetivo es informar sobre la prevención, identificación y control de las náuseas y los vómitos inducidos por los agentes quimioterápicos. Es una lección dentro de un programa de formación continuada. Incluye un test de autoevaluación.

Walton SM. Advances in use of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 207-223.

Es una reciente revisión en la que se analiza el uso de los fármacos antagonistas 5HT<sub>3</sub> en el tratamiento de la EIQ. En ella se concluye que la administración oral de los antagonistas 5HT<sub>3</sub> ha demostrado ser efectiva en la prevención de la emesis debida a agentes quimioterápicos, tanto de potencial emético moderado como severo. Estudios comparativos entre los agentes granisetron, ondansetron y tropisetron muestran que los tres fármacos deben ser considerados clínicamente equivalentes.

Endo T, Minami M, Hirafuji M, Ogawa T, Akita K, Nemoto M et al. Neurochemistry and neuroparmacology of emesis, the role of serotonin. *Toxicology* 2000; 153: 189-201.

Esta revisión describe el papel de la serotonina en la EIQ desde un punto de vista farmacológico. Se centra principalmente en la liberación de la serotonina a partir de la células enterocromafines y de la actividad de las vías aferentes nerviosas vagales.

Tonini M, Candura SM, Messori E, Rizzi CA. Therapeutic potential of drugs with mixed 5-HT<sub>4</sub> agonist/5-HT<sub>3</sub> antagonist action in the control of emesis. *Pharmacol Res* 1995; 31: 257-260.

En este artículo se revisa el potencial terapéutico de sustancias con propiedades mixtas agonistas 5HT<sub>4</sub>/antagonistas 5HT<sub>3</sub> (como por ejemplo BIMU 1) en el tratamiento de la EIQ.

Diemunsch P, Grelet L. Potencial of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000; 60: 533-546.

Se han implicado numerosos neurotransmisores en el proceso de la EIQ. Uno de ellos es la sustancia P la cual se cree que juega un papel clave en la emesis debido a su localización (en fibras nerviosas aferentes vagales y en el tronco del encéfalo) y por su capacidad de inducir el vómito cuando se administra vía intravenosa. Los fármacos con propiedad antagonista NK<sub>1</sub> han demostrado ser eficaces en el control de algunos tipos de EIQ. Se trata de un nuevo grupo farmacológico que todavía está en desarrollo pero que se presenta prometedor.