

Aprepitant

Profilaxis de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia

Aprepitant forma parte de una nueva estrategia antiemética. Se trata de un antagonista del receptor NK1 que puede potenciar la protección de la emesis aguda proporcionada por un régimen compuesto por un antagonista del receptor 5-HT₃ y un corticosteroide que protege también frente a la emesis retrasada. Este nuevo fármaco está indicado en la profilaxis de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NaVIQ) en pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena y quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino.



Las NaVIQ son efectos secundarios que provocan ansiedad en el paciente y siguen siendo un problema clínico. Los vómitos agudos en las primeras 24 h después de la quimioterapia están bien documentados. En algunos casos pueden prolongarse más tiempo según el régimen de quimioterapia o comenzar a partir del segundo día tras la quimioterapia (emesis retrasada).

La prevalencia de las NaVIQ se ha evaluado en varios estudios en pacientes tratados con antieméticos. En el estudio ANCHOR se constató que hasta un 33% de los pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena tratados con antieméticos refirió náuseas y/o vómitos agudos y hasta un 60% refirió náuseas y/o vómitos retrasados. Hasta un 37% de los pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetógena tratados con antieméticos refirió náuseas y/o vómitos agudos y hasta un 52% refirió náuseas y/o vómitos retrasados.

Por su parte, el estudio EONS fue un estudio transversal de autoevalua-

ción de 249 pacientes con cáncer que recibieron tratamiento antiemético en el primer ciclo de quimioterapia moderadamente a altamente emetógena y se refirió lo siguiente:

- Se produjo emesis aguda en un 13% de los pacientes y un 38% presentó emesis retrasada.
- La prevalencia de los episodios eméticos alcanzó su máximo el tercer día (30%).
- El 34% de los pacientes sin emesis aguda presentó emesis retrasada.

Las NaVIQ no controladas pueden tener consecuencias negativas para el paciente; entre ellas, alteración de la calidad de vida, posibilidad de incumplimiento terapéutico y alteración de la nutrición y la hidratación.

En dos estudios, los pacientes que refirieron náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia pese a recibir tratamiento con un antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona mostraron la afectación más clara en dominios importantes de la calidad de vida rela-

cionada con la salud: disminución de la función cognitiva, de la función física, de la función social y de la calidad de vida global.

Las dos vías eméticas clave siguen una evolución temporal independiente. El patrón bifásico de la intensidad emética secundaria a la administración de cisplatino se caracteriza por una intensidad emética máxima en 24 h (fase aguda), seguida de una segunda fase distinta (retrasada).

La función de la serotonina en la emesis aguda se conoce desde hace mucho tiempo: la liberación de la serotonina alcanza su máximo 6 h después de la administración de cisplatino y disminuye después a los valores anteriores al tratamiento en un plazo de 16 h. Se ha constatado que la sustancia P interviene en las náuseas y vómitos agudos y retrasados.

Aprepitant es el primer y único antagonista del receptor neurocinina 1 (NK1) indicado para pacientes que reciben:

- Quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino.
- Quimioterapia medianamente emetógena como ciclofosfamida sola o en combinación con otros agentes.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS AUTORIZADAS EN ESPAÑA

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	CN
<i>Emend</i>	MSD	1 cápsula dura de 125 mg (primer día), seguida de 2 cápsulas duras de 80 mg (segundo y tercer día)	784140.1

Aprepitant se administra conjuntamente con un corticosteroide y un antagonista del receptor 5-HT3.

Farmacocinética

Aprepitant actúa mediante un mecanismo exclusivo: antagonismo de la sustancia P en los receptores NK1. Tiene una selectividad por el receptor NK1 3.000 veces superior a otras enzimas, transportadores, canales iónicos o receptores, como los receptores de la dopamina y la serotonina, sobre los que actúan los tratamientos actuales de las NaVIQ.

En los estudios preclínicos se ha demostrado que los antagonistas del receptor NK1 inhiben la emesis inducida por los fármacos citotóxicos altamente emetógenos, como el cisplatino, mediante acción central.

Los estudios preclínicos y de tomografía por emisión de positrones practicados en seres humanos han constatado que aprepitant penetra en el encéfalo y ocupa sus receptores NK1.

Aprepitant inhibe la emesis aguda y retrasada inducida por la quimioterapia, y aumenta la actividad antiemética del antagonista del receptor 5-HT3 ondansetrón y del corticosteroide dexametasona frente a la emesis inducida por el cisplatino.

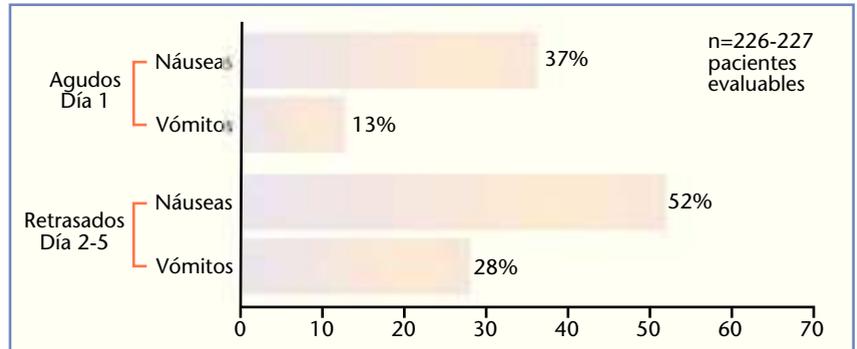
La absorción de aprepitant tras una dosis oral de 125 mg el primer día y dosis orales de 80 mg una vez al día el segundo y tercer día alcanza su $T_{máx}$ a las 4 h. El AUC el primer día es de 19,6 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$ y el tercer día, 21,2 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$.

La $C_{máx}$ el primer día es 1,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, mientras que el tercer día es 1,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

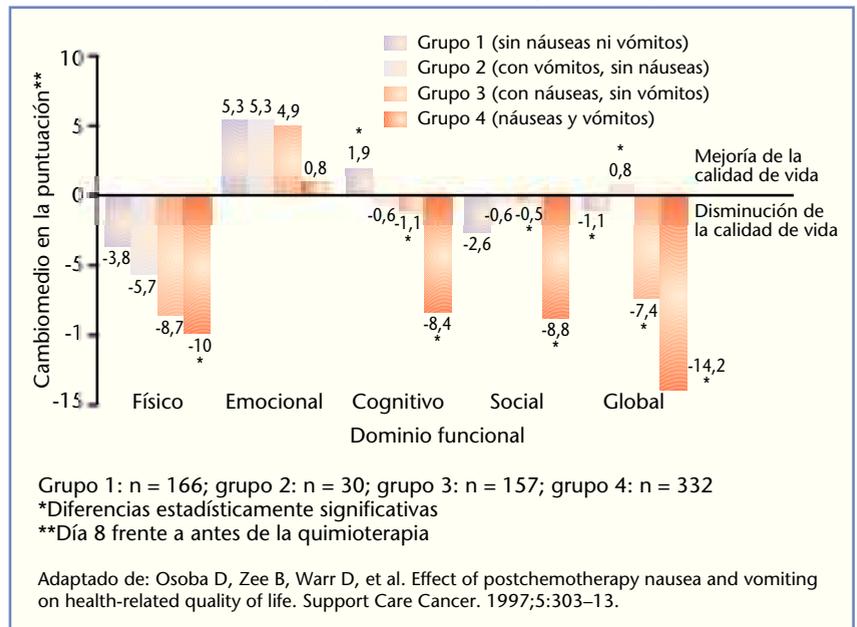
La unión a las proteínas plasmáticas es superior al 95%; el volumen medio de distribución en estado de equilibrio es de 66 l y se ha confirmado que atraviesa la barrera hemoencefálica.

El metabolismo se realiza principalmente por oxidación, sobre todo a

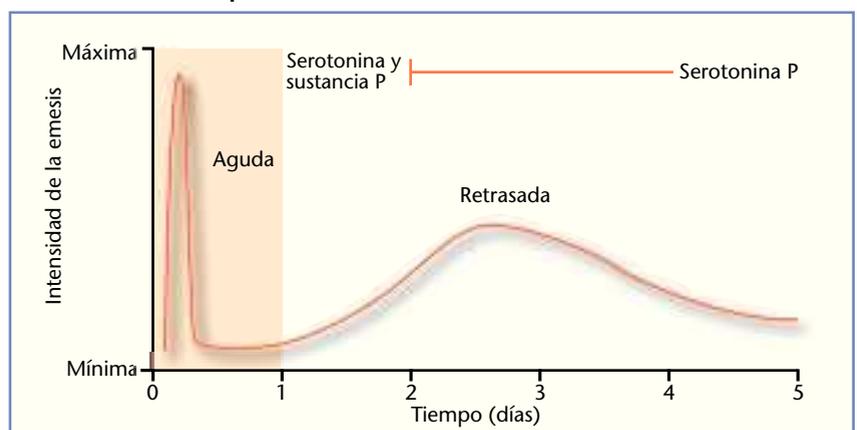
Porcentaje de pacientes que refirieron náuseas o vómitos después de la administración de quimioterapia moderadamente emetizante (ciclo 1)



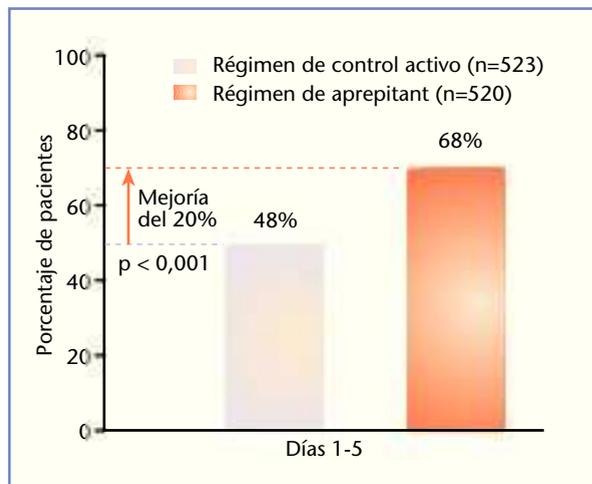
Cambios medios en las escalas del dominio funcional de la calidad de vida relacionada con la salud después de 8 días de quimioterapia



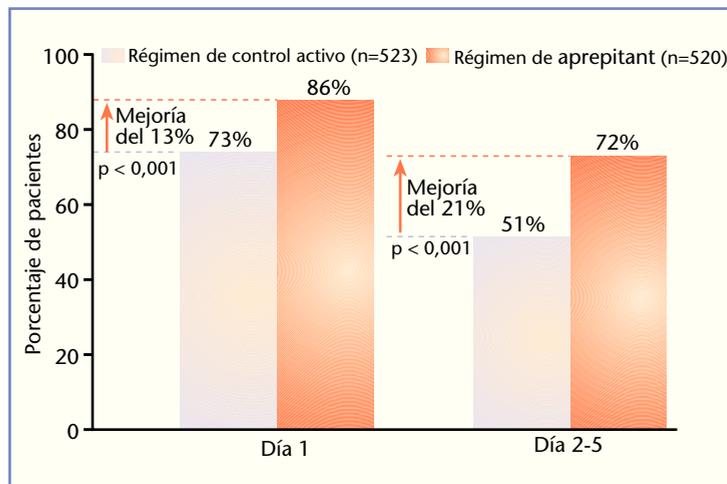
Intensidad emética tras la administración de quimioterapia basada en dosis altas de cisplatino



Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta completa con aprepitant los días 1-5



Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta completa con aprepitant en las fases aguda y retrasada



través del citocromo hepático del compuesto original y 12 metabolitos de actividad débil.

La excreción se realiza a través del metabolismo en heces y orina.

Tolerabilidad

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 3.800 personas. Se comunicaron reacciones adversas clínicas en un 17% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 13% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena. La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,6% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,4 de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. En un estudio clínico de pacientes que estaba recibiendo quimioterapia altamente emetógena se comunicaron reacciones adversas clínicas en aproximadamente el 21% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 20% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La administración de apre-

pitant se suspendió debido a reacciones adversas en el 1,1% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,5% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Las reacciones adversas más comunes que se comunicaron, con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena, fueron las siguientes: hipo (4,6%), astenia/cansancio (2,9%), estreñimiento (2,2%), cefaleas (2,2%) y anorexia (2,0%).

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia y con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena fue fatiga (2,5%).

Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de ciclos múltiples que se prolongó durante 5 ciclos adicionales de quimioterapia fueron por los general similares a los observados en el ciclo 1.

Se comunicó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como acontecimiento adverso grave en un paciente que estaba recibiendo aprepitant con quimioterapia antineoplásica. Se comunicó un caso de edema angioneurótico y urticaria como

acontecimiento adverso grave en un paciente que estaba recibiendo aprepitant en un estudio no NaVIQ.

Conclusión

Las NaVIQ, cuya prevalencia no se conoce bien, sigue siendo un problema inquietante para el paciente con cáncer, ya que alteran su calidad de vida. Las investigaciones recientes implican a varios neurotransmisores, como la serotonina y la sustancia P, y abren nuevas posibilidades de estrategias para proteger a los pacientes de las NaVIQ agudas y retrasadas.

Aprepitant es el primer y único antagonista del receptor NK1 comercializado. Actúa a través de la vía central implicada en la respuesta emética. Los antagonistas del receptor 5-HT3 actúan a través de la vía periférica.

Aprepitant está indicado en las profilaxis de las NaVIQ en pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena y quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino. El fármaco procura una protección completa en todos los criterios evaluados: agudos, retrasados y globales. Es bien tolerado en los ensayos controlados de pacientes con cáncer y la mayoría de reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. ■