Protección gastrointestinal y antieméticos en radioterapia.

II. Antieméticos

G. Vázquez

1. Introducción

Las náuseas y vómitos radioinducidos representan un problema importante para muchos pacientes oncológicos y pueden alterar su calidad de vida. Aunque la intensidad es menor que en los provocados por la quimioterapia, el fraccionamiento de la irradiación hace que los radioinducidos duren mas tiempo¹. Mas aún, el uso de la radioquimioterapia concomitante está aumentando notablemente llegando a ser el tratamiento estandar para la mayoría de tumores sólidos (cabeza y cuello, gástrico, páncreas, cérvix, vejiga, etc) traduciéndose en una mayor incidencia de toxicidad aguda incluyendo las náuseas y vómitos. La severidad de esos síntomas pueden impedir la administración completa del esquema terapéutico y por tanto reducir las posibilidades de cura.

Las náuseas y vómitos radioinducidos típicamente ocurren de forma aguda (en las primeras 24 horas tras la administración de la radioterapia). Si bien algunos pacientes presentan emesis retardada, esta es mas típica de la inducida por quimioterápicos. La incidencia y severidad ha sido mejorada por las mejoras en la planificación de la irradiación, dando como resultados una disminución del volumen sano a incluir en el tratamiento especialmente torácico, abdomino y pélvico. A pesar de ello un tratamiento estandar en estas localizaciones implica 30-35 fracciones en 6-8 semanas y ello conlleva la aparición de las náuseas y vómitos².

La emetogenicidad de la radioterapia está relacionada con el volumen irradiado^{2, 3}. El 80-90% de pacientes sometidos a una irradiación corporal total (TBI) y el 50-80% sometidos a irradiación abdominal superior sufren emesis, al igual que en otras localizaciones^{4, 5}. El impacto sobre la calidad de vida (QOL) en estos pacientes es reflejado en un estudio donde tras 10 o mas fracciones de irradiación sobre el abdomen, la presencia de náuseas, vómitos, diarrea y anorexia siguen presentes tras 5 semanas de finalizada la irra-

diación⁶. Además pueden aparecer otros efectos, tales como mucositis, pérdida de apetito y cansancio que ayudan al deterioro general del paciente⁷. Además, las náuseas y vómitos radioinducidos alteran la calidad de vida por otras vías, al poder producir deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas y malnutrición⁸. También son importantes las consideraciones del tratamiento. Un estudio italiano⁵ muestra que el 56% de 914 pacientes sometidos a radioterapia presentaron emesis los mayores de 60 años. Resultados similares han sido publicados en otro estudio⁹. Basado en ello debemos tener en cuenta que los pacientes mayores de 60 años son mas susceptibles a presentar vómitos radioinducidos.

2. Terapia antiemética profiláctica en las náuseas y vómitos radioinducidos

Existe una clara evidencia^{3, 10} de que el uso de antagonistas de la 5-HT₃ es la terapia recomendada para las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. En cambio, la literatura médica es mas pobre en cuanto a estudios randomizados para demostrar la efectividad en las náuseas y vómitos radioinducidos, y los pocos estudios publicados se centran en la TBI. Sin embargo se recomienda el uso profiláctico de antagonistas de la 5-HT₃ asociado o no a esteroides en pacientes sometidos a regímenes de radioterapia con moderado ó alto poder emetógeno^{3, 10}.

Los antagonistas granisetron y ondansetron están permitidos en muchos países para el tratamiento de las náuseas y vómitos radioinducidos. Otros, dolasetron y tropisetron están autorizados para las náuseas y vómitos quimioinducidos y no para los radioinducidos.

Dado que actualmente es anecdótico el uso de radioterapia exclusiva, el uso de quimioterapia concomitante comienza a ser el tratamiento estandar para múltiples patologías con lo que se incrementa la toxicidad de ambos tratamientos.

3. Antagonistas de la 5-HT₃

Diversos estudios en pacientes sometidos a radioterapia apuntan a que el granisetron y ondansetron son significativamente mas efectivos que el placebo u otros antieméticos. Lanciano¹¹ compara la eficacia de 2 mg/día de granisetron frente a placebo como profiláctico en pacientes sometidos a radioterapia fraccionada sobre abdomen superior, demostrando su beneficio. Franzén⁶ presenta el beneficio de 8

mg/12 horas de ondansetrón frente a placebo. Sin embargo, hay algunos puntos no señalados en ambos trabajos, tal como el sexo, la edad y en consumo de alcohol no vienen reflejados; no está claro si está distribuido uniformemente la posición de tratamiento en ambos brazos y si el tamaño de los campos de irradiación influye o no en los resultados¹².

Estudios en fase II señalan que el dolasetrón es efectivo en la profilaxis de náuseas y vómitos radioinducidos. Bey¹³ compara varias dosis de dolasetrón frente a placebo obteniendo los mejores resultados en el grupo sometido a 0.3 mg/kg/día iv. Fauser¹⁴ presenta un 65% de pacientes protegidos con 100 mg/día vo sometidos a TBI y ciclofosfamida.

Existe poca literatura referente al uso de tropisetron en náusea y vómitos radioinducidos^{15, 16}.

Otras publicaciones han comparado granisetron con metoclopramida. Prentice¹⁷ presenta un estudio randomizado a doble ciego entre 3 mg de granisetron y 20 mg de metoclopramida en pacientes sometidos a TBI, obteniendo un 53% sin emesis en el grupo de granisetron y 13% en el grupo de metoclopramida.

Ondansetrón también ha demostrado ser mas efectivo que clorpromacina + dexametasona. Sykes¹⁸ presenta 66 pacientes sometidos a radioterapia abdominal, logrando un tasas del 70% sin náuseas en el grupo de ondansetrón frente al 28% sin náuseas en el otro grupo.

Spitzer¹⁹ concluye en su trabajo que 2 mg/día vo de granisetron y 8 mg/8 horas de ondansetrón fueron eficaces en la prevención de las náuseas y vomitos radioinducidos en TBI hiperfraccionado sin claras diferencias entre ambos.

4. Tratamiento antiemético en pacientes sometidos a irradiación

4.1. Interacción con otras drogas

Se ha de tener en cuenta que en la inmensa mayoría de situaciones a la hora de instaurar un tratamiento antiemético nos encontramos con pacientes polimedcados y por ende se ha de valorar las posibles interacciones farmacológicas²⁵, por ejemplo: el ondansetrón presenta interacción con los inhibidores de la recaptación de serotonina, utilizados estos como antidepressivos^{20, 21}, con algunos quimioterápicos como el cisplatino y la ciclofosfamida^{23, 24}, con determinados antibióticos como la rifampicina²². En cambio con el granisetron no se ha descrito interacción con otros fármacos.

4.2. Estreñimiento

Diversos estudios han indicado que el uso continuado de antagonistas de la 5-HT₃ pueden abocar en un estreñimiento^{2, 8}.

Lanciano¹¹ presenta a 260 pacientes sometidos a irradiación abdominal. De los 126 con placebo, el 34% presentó diarrea y el 0% estreñimiento, y de los 134 con granisetron, el 27% presentó diarrea y el 19% estreñimiento.

4.3 Problemas cardíacos

Se ha sugerido que la radioterapia tiene el potencial de alterar la función cardiaca como efecto tardío²⁶, también puede causar alteraciones electrocardiográficas como la prolongación del intervalo QT²⁷, de ahí que el antiemético a

usar es aconsejable que carezca de dichos efectos a fin de no agravar los problemas cardiacos de estos pacientes.

4.4 Cansancio radioinducido

El cansancio es uno de los síntomas mas frecuente e incómodo que pueden aparecer en el paciente neoplásico, y la radioterapia puede contribuir en ello. Smets²⁸ presenta 250 pacientes sometidos a irradiación señala que el 43% presenta cansancio como uno de los tres síntomas mas incómodos. El cansancio puede verse potenciado por náuseas y vómitos. Por ello es importante el control de las náuseas y vómitos a fin de no aumentar la sensación de cansancio y por ende alterar la calidad de vida.

5. Antieméticos en determinados grupos

5.1 Anciano

La incidencia y mortalidad neoplásica es importante en los pacientes ancianos⁹, con una tasa del 60% en pacientes > 65 años²⁹. A pesar de ello no suelen incorporarse a los diversos estudios por su funcionalismo orgánico y la alta incidencia de polimedcación a fin de no alterar resultados. Por ello, los resultados de estos estudios no son claramente aplicados o aconsejados para los pacientes ancianos.

La incidencia de la comorbilidad que puede requerir la adición de un tratamiento farmacológico se incrementa con la edad (>3.6 en pacientes >65 años)³⁰. Gridelli³¹ presenta a 698 pacientes de edad >70 años tratados por carcinoma no microcítico de pulmón, el 60% presenta enfermedad cardiovascular, el 36% enfermedad respiratoria y el 32% enfermedad digestiva y/o hepática. El tratamiento en estas condiciones y otras como enfermedades locomotoras pueden causar efectos adversos indeseables³².

La enfermedad psiquiátrica es una importante consideración en los pacientes ancianos especialmente la depresión y los trastornos psicóticos³³. Algunos antidepressivos interactúan con antagonistas de la 5-HT₃. Koriech²⁰ presenta a 3 pacientes oncológicos con fluoxitina se ve disminuida la eficacia antiemética del ondansetrón, por el contrario no ocurre con granisetron³⁴.

5.2 Pacientes con alteraciones cardíacas, renales ó hepáticas

Como ya hemos comentado es alta la incidencia de enfermedad cardiovascular entre los ancianos, al igual que alteraciones del funcionalismo hepatorenal.

El granisetron no precisa ajuste en caso de alteración hepatorenal. Se han descrito alteraciones cardiovasculares y electrocardiográficas sin significado clínico³⁵.

El ondansetrón no precisa ajuste en caso de insuficiencia renal, pero con grave alteración del funcionalismo hepático no debe sobrepasarse la dosis de 8 mg/día. Se han descrito alteraciones electrocardiográficas (prolongación de QT), casos esporádicos de angina, hipotensión y taquicardias³⁶⁻³⁸.

La administración oral o parenteral de dolasetron no se ve afectada en caso de insuficiencia hepática o renal sin precisar ajuste de la dosis. Puede causar alteraciones electrocardiográficas (alargamiento del intervalo QT) con importante repercusión clínica. Puede provocar arritmias³⁹.

No se precisa de reducción de la dosis diaria de tropisetron

pero no se aconseja prolongar mas de 6 días el tratamiento en caso de alteración del funcionalismo hepatorenal⁴⁰.

6. Criterios de consenso

A) Radioterapia de alto riesgo emetógeno: TBI. Se aconseja el uso de un antagonista de la 5-HT₃ con o sin esteroide antes de cada fracción y 24 horas después. Nivel de evidencia II y III. Grado de recomendación B y C.

La incidencia de emesis en este grupo es del 90-100%. Las tasas de control emético con antagonistas de la 5HT₃ en la TBI varían del 50 al 90%^{17, 41, 42}. El papel de los esteroides asociados a los antagonistas de la 5 HT₃ no ha sido estudiado. Existen trabajos^{43, 44} que demuestran mayor efectividad de los antagonistas de la 5HT₃ frente a metoclopramida ó fenotiacinas.

B) Radioterapia de moderado riesgo emetógeno: irradiación hemicorporal, irradiación del hemiabdomen superior, irradiación abdominopélvica, irradiación en Mantle, irradiación craneoespinal, y radiocirugía cerebral.

Se aconseja el uso de un antagonista de la 5HT₃ o antagonista dopaminérgico antes de cada fracción.

Nivel de evidencia II y III. Grado de recomendación B.

La incidencia de emesis en este grupo es del 30-90%. Al parecer es mejor la profilaxis que el tratamiento en sí, y que el antagonista de la 5HT₃ supera a la metoclopramida y fenotiazinas en este grupo de pacientes^{43, 44} debido a las escasas diferencias entre los antagonistas de la 5HT₃ y dopaminérgicos, algunos autores recomiendan estos últimos especialmente en pacientes sometidos a irradiación craneoespinal o irradiación hemicorporal inferior⁴⁵. Otros autores⁴⁶ sugieren que la eficacia de los antagonistas de la 5 HT₃ disminuye tras la primera semana de la irradiación. Los diversos trabajos señalan la eficacia de ambas drogas en este grupo de pacientes, con un mejor control con los antagonistas de la 5HT₃^{44, 45}. En otros estudios⁴⁷, el uso de cannabinoides (nabilone y levonantradol) no ha demostrado adecuado control antiemético. Franzén⁴⁵ presenta una eficacia similar entre dexametasona y antagonistas de la 5HT₃ en pacientes sometidos a irradiación abdominal superior.

C) Radioterapia de bajo riesgo emetógeno: irradiación craneal, mama, cabeza y cuello, extremidades, tórax y pelvis.

Se aconseja el uso de antieméticos en caso de necesidad clínica, con antagonistas dopaminérgicos o de la 5HT₃. En caso de aparecer vómitos el uso profiláctico de estos fármacos es aconsejable.

Nivel de evidencia IV y V. Grado de recomendación B-D.

La incidencia de emesis es muy baja en este grupo de pacientes (0-30%), por lo que parece razonable el uso de antieméticos en caso de presentarse. Con una escasez de artículos publicados en este grupo se aconseja el uso de antagonistas dopaminérgicos, reservando los antagonistas de la 5 HT₃ en caso de fracaso de los anteriores³.

Bibliografía

1. Roila F, Ciccarese G, Paliadino MA, et al. Prevention of radiotherapy-induced emesis. *Tumori* 1998; 84:274-8.
2. Feyer PC, Stewart AL, Titbach OJ. Aetiology and prevention of emesis induced by radiotherapy. *Support Cancer Care* 1998; 6:253-60.

3. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17:2971-94.
4. Danjeux CE; Rider WD; Fitzpatrick PJ. The acute radiation syndrome. A memorial to William Michael Court-Brown. *Clin radiol* 1979; 30:581-4.
5. Italian Group for antiemetic research in radiotherapy, radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44:619-25.
6. Franzén L, Nyman H, Hagberg, et al. A randomized placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Ann Oncol* 1996; 7:587-92.
7. Lawrence CC; Gilbert CJ, Peters WP. Evaluation of symptom distress in a bone marrow transplant outpatient environment. *Ann Pharmacother* 1996; 30:941-5.
8. Henriksson R, Lomberg H, Israelsson G, et al. The effect of ondansetron on radiation-induced emesis and diarrhoea. *Acta Oncol* 1992; 31:767-9.
9. Yancik R, Ries LAG. Aging and cancer in America. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:17-23.
10. MASCC, Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9:811-9.
11. Lanciano R, Sherman DM, Michalski J, et al. The efficacy and safety of once-daily Kytril (granisetron hydrochloride) tablets in the prophylaxis of nausea and emesis following fractionated upper abdominal radiotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:763-72.
12. Aapro M. Radiotherapy and drugs: "setrons" once again. Editorial. *Ann Oncol* 1996; 7:553-4.
13. Bey P, Wilkinson PM, Resbeut M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of i.v. dolasetron mesilate in the prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996; 4:378-83.
14. Fauser AA, Russ W, Bischoff M. Oral ondansetron mesilate (MDL 73,147EF) for the control of emesis during fractionated total-body irradiation and high-dose cyclophosphamide in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1997; 5:219-22.
15. Sorbe B, Berglind AM. Tropisetron, a new 5-HT₃-receptor antagonist, in the prevention of radiation-induced nausea, vomiting and diarrhoea. *Drugs* 1992; 43(s3):33-39.
16. Miralbell R, Coucke P, Behrouz, et al. nausea and vomiting in fractionated radiotherapy: a prospective on-demand trial of tropisetron rescue for non-responders to metoclopramide. *Eur J cancer* 1995; 31A:1461-4.
17. Prentice HG, Cunningham S, Gandhi L, et al. Granisetron in the prevention of irradiation-induced emesis. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:445-8.
18. Sykes AJ, Kiltie AE, Stewart AL. Ondansetron versus a chlorpromazine and dexamethasone combination for the prevention of nausea and vomiting: a prospective, randomized study to assess efficacy, cost effectiveness and quality of life following single-fraction radiotherapy. *Support care Cancer* 1997; 5:500-3.
19. Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, et al. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. *Bone marrow Transplant* 2000; 26:203-10.
20. Koriech OM. Fluoxetine treatment compromises the antiemetic efficacy of ondansetron in cancer patients. *Clin Oncol* 1995; 7:371-2.

21. Stanford BJ; Stanford SC. Postoperative delirium indicating an adverse drug interaction involving the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine. *J Psychopharmacol* 1999; 13:313-7.
22. Hayes E. Cytochrome P450. <http://www.anaesthetist.com/physiol/basics/metabol/cyp/o.htm>
23. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, et al. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1-4.
24. Gilbert CJ, Petros WP, Vredenburg J, et al. Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42:497-503.
25. Karas Jr S. The potential for drug interactions. *Ann Emerg med* 1981; 10:627-30.
26. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, et al. radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45:55-75.
27. Biller H, Koop EA, Prignitz R. ECG-changes following postoperative irradiation of patients with mammary carcinoma. *Strahlentherapie* 1979; 155:541-8.
28. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, et al. fatigue and radiotherapy: A experience in patients undergoing treatment. *Br J Cancer* 1998; 78:899-906.
29. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, et al. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol* 2001; 19:1147-51.
30. Yancik R. Cancer burden in the aged. An epidemiological and demographic overview. *Cancer* 1997; 80:1273-83.
31. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multi-center Italian lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-72.
32. Ashkanani F, Heys SD, Eremin O. The management of cancer in the elderly. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44:2-10.
33. Angelino AF, Treisman GJ. Major depresión and demoralization in cancer patients: diagnostic and treatment considerations. *Support Care Cancer* 2001; 9:344-9.
34. Newberry NR; Watkins C; Sprosen T, et al. BRL 46470 potently antagonizes neural responses activated by 5-HT₃ receptors.
35. Kytril® (granisetron hydrochloride), Prescribing Information, Roche Laboratories Inc, Nutley, New Jersey, USA 2000.
36. Zofra® (ondansetron hydrochloride), Prescribing Information, Reseach Triangle Park, NC, USA 2001.
37. Lifsey DS, Gralla RJ, Clark RA, et al. Electrocardiographic changes with serotonin antagonist antiemetics: rate of occurrence and clinical relevance. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 463.
38. Boike SC, Ilson B, Zariffa N, et al. cardiovascular effects of i.v. granisetron at two administration rates and of ondansetron in healthy adults. *Am J Helath Syst Pharm* 1997; 54:1172-6.
39. Anzemet® (dolasetron mesylate), Prescribing Information, Aventis Pharmaceuticals Inc, Kansas City, MO, USA 2000.
40. Navoban®, Product Information Ltd, North Ryde NSW, Australia 1997.
41. Spitzer TR, Grunberg SM, Dicato MA. Antiemetic strategies for high-dose chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 1998;6:233-36.
42. Kirkbride P, Pater J, Zee B, et al. A phase III study of the efficacy of dexamethasone (DEX) in the prophylaxis of radiation induced emesis (RIE). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:51A.
43. Tiley C, Powles R, Catalano J, et al. Results of a double-blind placebo controlled study of ondansetron as an antiemetic during total body irradiation in patients undergoing bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1992; 7:317-21.
44. Priestman TJ, Roberts JT, Upadhyaya BK. A prospective randomized double-blind trial comparing ondansetron versus prochlorperazine for the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Clin Oncol* 1993; 5:358-63.
45. Franzen L, Nyman J, Hagberg H, et al. A randomized placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Ann Oncol* 1996;7: 587-92.
46. Priestman SG, Priestman TJ, Canney PA. A double-blind randomized cross-over comparison of nabilona and metoclopramide in the control of radiation-induced nausea. *Clin radiol* 1987; 38:543-44.
47. Ungerleider JT, Andrysiak TA, Fairbanks LA, et al. Tetrahydrocannabinol vs. prochlorperazine: the effects of two antiemetics on patients undergoing radiotherapy. *Radiology* 1984; 150: 598-9.