



Revista Venezolana de Oncología

INCIDENCIA Y PATRÓN DE EMESIS TARDÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA MODERADAMENTE EMETOGÉNICA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

ADRIÁN FINOL HERNÁNDEZ*, MARIANA DE JONGH BEYER**, Y CARLOS A. DE JONGH GARCÍA***

RESUMEN:

Antecedentes: Los enfermos de cáncer consideran que las náuseas y los vómitos son, todavía, uno de los efectos colaterales más desagradables de la quimioterapia. Si bien el tratamiento profiláctico para la emesis aguda (vómitos y/o náuseas en el día 1 del ciclo) es considerado bastante efectivo, los casos de emesis tardía (náuseas y/o vómitos durante los días 2 a 5 del ciclo) constituyen todavía un problema significativo. Es necesario determinar cuales son los pacientes con mayor riesgo de padecer tal complicación al tiempo que diseñar terapias más eficaces para los casos de emesis tardía relacionada con la quimioterapia.

Métodos Entre enero y diciembre de 1998 todas aquellas enfermas (p) con diagnóstico de adenocarcinoma de mama que comenzaron tratamiento con quimioterapia moderadamente emetogénica (AC, CAF, CMF, docetaxel ± doxorubicina) en una consulta ambulatoria de oncología, fueron evaluadas con relación a la presencia de emesis tardía (ET) en los tres primeros ciclos de quimioterapia (QT). Todas las p recibieron profilaxis de náuseas y vómitos inducidas por QT con granisetron (3 mg IV) + dexametasona (20 mg IV) el día 1 de cada ciclo. No se suministró profilaxis antiemética durante los días 1 a 5 del ciclo.

Resultados El número de p evaluadas fue de 36 en el primer ciclo, 34 en el segundo y 33 en el tercero. La incidencia de vómitos retardados/náuseas moderadas a severas retardadas fue de 27%36% en el primer ciclo de QT, 32%38% en el segundo y 30%36% en el tercero. La presencia de emesis aguda (EA) fue un factor determinante para la ocurrencia de ET. De hecho, sólo 37% y 42%, respectivamente, de las pacientes que no tuvieron EA en los ciclos 1, 2 y 3, sufrieron de ET, mientras que 94%, y 100% de las pacientes que si tuvieron EA presentaron también ET.

Conclusiones (1) la presencia de náuseas y vómitos, especialmente la ET, relacionados a la quimioterapia continúa siendo un problema significativo; (2) la incidencia de ET es más baja en aquellas enfermas que obtienen buen control de la EA que en las que experimentan náuseas y vómitos durante las primeras 24 horas de la quimioterapia; (3) la frecuencia de ET no aumentó en ciclos subsiguientes de quimioterapia; (4) las pacientes que obtienen un control adecuado de EA tienen una necesidad menor de profilaxis para ET que aquellas que tienen náuseas y vómitos agudos, las cuales deben recibir, uniformemente, algún tipo de profilaxis.

ANTECEDENTES

* Médico del Ambulatorio Vista Hermosa. Dirección Regional de Salud del Estado Miranda.

** Médico del Ambulatorio La Montañita. Alcaldía del Municipio Plaza. Estado Miranda.

*** Profesor de la Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela y Médico de la Clínica El Avila. Caracas

Los enfermos de cáncer consideran que las náuseas y los vómitos son, todavía, uno de los efectos colaterales más

desagradables y molestos de la quimioterapia antineoplásica^(1,2). Si bien el tratamiento con un antagonista del receptor 5-HT₃ más un corticosteroide como profilaxis para la emesis aguda (vómitos y/o náuseas moderadas o severas en las horas que siguen a la administración de la quimioterapia) (3-6) es considerado bastante efectivo, los casos de emesis tardía (náuseas y/o vómitos durante los días 1 a 5 del ciclo) constituyen todavía un problema significativo para el cual no existe un tratamiento estándar reconocido

La administración de antagonistas del receptor 5-HT₃ y/o corticosteroides durante la fase tardía conlleva un costo en dinero, y no está desprovista de complicaciones potenciales. Es por ello que estimamos necesario determinar la frecuencia con la que se presenta la emesis tardía y cuales son los pacientes con mayor riesgo de padecerla, al tiempo que reconocemos que deben diseñarse terapias más eficaces para los casos de ese desagradable efecto secundario de la quimioterapia.

MÉTODOS

Sujetos en estudio

Entre enero y diciembre de 1998 se evaluaron todas aquellas enfermas con diagnóstico de adenocarcinoma de mama que comenzaron un tratamiento (quimioterapia primaria, coadyuvante o para enfermedad metastásica) con quimioterapia moderadamente emetogénica con alguno de los siguientes regímenes terapéuticos: doxorubicina * ciclofosfamida (AC); ciclofosfamida * doxorubicina + 5-fluorouracilo (CAF); ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo (CMF); docetaxel ± doxorubicina; y paclitaxel ± doxorubicina, en una consulta ambulatoria de oncología de la ciudad de Caracas. Las enfermas fueron evaluadas con relación a la presencia de emesis aguda y emesis tardía en los tres primeros ciclos de quimioterapia. No se incluyeron enfermas cuyos tratamientos implicaran la administración de quimioterapia en múltiples días de un solo ciclo.

como muy efectivo⁽⁷⁾. Esta descrito que entre un 60 y 80% de los pacientes sufren de emesis y/o requieren terapia de rescate en la fase tardía, después de que reciben quimioterapia con potencial emetogénico moderado o alto. Siendo que tal circunstancia ocurre en el hogar del paciente, lejos de la vigilancia del médico, pasa desapercibida por éste y es aceptada con resignación por aquel como parte del precio que debe pagar para obtener su salud.

Definiciones

Se definieron emesis aguda como la presencia de náuseas y/o vómitos en las 16 horas que siguieron a la administración de la quimioterapia. Se definió emesis tardía como la presencia de náuseas y/o vómitos en los días 2 a 5 del ciclo. Se señaló el comienzo del día 2 del ciclo las 8:00 a.m. del día siguiente a la administración de la quimioterapia.

Profilaxis antiemética

Todas las pacientes recibieron profilaxis de náuseas y vómitos indicadas por la quimioterapia con granisetron (3 mg IV) + dexametasona (20 mg IV) media hora antes de la administración de la quimioterapia en el día 1 de cada ciclo. La quimioterapia se administró, siempre, en horas de la tarde. No se suministró profilaxis antiemética durante los días 2 a 5 del ciclo. Se permitió la administración de tratamiento de rescate (generalmente metoclopramida ± dexametasona) en aquellas pacientes que tuvieron emesis tardía, una vez documentada la presencia de ésta.

Recolección de la información

Las enfermas fueron contactadas telefónicamente durante los días 2 a 6 de cada uno de los ciclos incluidos en el estudio. Durante la llamada telefónica se les preguntó acerca de la presencia o no de náuseas y/o vómitos en las 24 horas precedentes. En caso de que la paciente hubiera presentado náuseas, pero no vómitos, se le pidió que calificara las náuseas dándole una puntuación en una escala que va del 0 al 10, donde 0 es ausencia de náuseas y 10 las peores náuseas que uno pueda imaginar. Una puntuación de 1 a 3 permitió calificar las

náuseas como leves: una puntuación de 4 a 10 en la misma escala calificó a las náuseas como moderadas/severas. Durante el curso de la llamada se hizo la indicación de tratamiento de rescate si éste era necesario. Los datos recogidos fueron revisados de nuevo en una visita de control, llevada a cabo generalmente pocos días antes del inicio del siguiente ciclo de quimioterapia.

RESULTADOS

El número de enfermas evaluadas fue de 36 en el primer ciclo, 34 en el segundo y 33 en el

tercero. Sus características más relevantes están señaladas en la Tabla I.

Emesis retardada

La incidencia de vómitos retardados fue de 27% y la de náuseas moderadas o severas retardadas de 36% en el primer ciclo de quimioterapia. Los números respectivos para los ciclos números 2 y 3 son los siguientes: 32%38% en el segundo ciclo y 30%36% en el tercero (Tabla II). La frecuencia de la emesis tardía no aumentó significativamente entre el ciclo 1 y el ciclo 3.

Tabla 1
Características de las 36 Pacientes Evaluadas*

Característica	
<i>Edad –Años</i>	
Media	47
Rango	31-72
<i>Estado Funcional -Karnofsky</i>	
Media	70
Rango	60-90
<i>Quimioterapia recibida</i>	<i>Número</i>
AC	19
CMF	7
Docetaxsl + doxorubicina	3
Docetaxel	3
Paclitaxel	2
CAF	1
Paclitaxel + doxorubicina	1

* Al inicio del ciclo #1

Tabla II
Incidencia de Emesis Retardada en los 3 primeros ciclos de la Quimioterapia

Ciclo	Número de pacientes	Vómitos retardados Número (%)	Náuseas retardadas Número (%)	Total emesis retardada* Número (%)
1	36	10(27)	13(36)	23(64)
2	34	11(32)	13(38)	24(71)
3	33	10(30)	12(36)	22(67)

Vómitos + náuseas

Emesis aguda y su relación con la emesis tardía

El número de pacientes que presentó náuseas y/o vómitos durante las 16 horas que siguieron a la administración de la quimioterapia fue 17/36 (47%) en el primer ciclo, 16/34 (47%) en el segundo y 14/33 (42%) en el tercero (Tabla III). La presencia de emesis aguda fue un factor determinante

para la ocurrencia de emesis tardía. Es así como 37%, 50% y 42%, respectivamente, de las enfermas que no tuvieron emesis aguda en los ciclos 1, 2 y 3, sufrieron de emesis tardía, mientras que 94%, 94% y 100% de las pacientes que si presentaron emesis aguda manifestaron haber padecido, también, de emesis tardía. En total, 24 de 56 (43%) pacientes que no tuvieron emesis aguda desarrollaron luego emesis tardía (Tabla III).

Tabla III
Relación entre Emesis Aguda y Emesis Tardía

Ciclo	Número de pacientes	No emesis aguda Número (%)	Emesis aguda Número (%)	Emesis tardía Número (%)	Pacientes sin emesis aguda que tuvieron emesis tardía Número (%)	Pacientes con emesis aguda que tuvieron emesis tardía Número (%)
1	36	19(53)	17(47)	23(64)	7(37)	16(94)
2	34	18(53)	16(47)	24(71)	9(50)	15(94)
3	33	19(58)	14(42)	22(67)	8(42)	14(100)

DISCUSIÓN

A pesar de la prevención de vómitos el mismo día de la quimioterapia en un número sustancial de pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, se ha hecho evidente que muchos individuos experimentan emesis tardía o retardada. Este síndrome fue reportado inicialmente en pacientes que recibían quimioterapia con cisplatino en dosis altas (> 100 mg/m²)⁽⁸⁾, sin embargo, en los últimos años ha sido descrito también en enfermos que reciben dosis más bajas de platino, así como medicamentos tales como la ciclofosfamida⁽⁹⁾ y la doxorubicina⁽¹⁰⁾, drogas de uso corriente en la quimioterapia del cáncer de mama. La emesis retardada fue definida inicialmente como náuseas y/o vómitos que ocurren 24

horas o más después de la administración de la quimioterapia⁽⁸⁾. La incidencia es mayor en las 48 a 72 horas que siguen a la administración de los antineoplásicos. En nuestro estudio, y por razones prácticas, definimos la emesis aguda como aquella que se produce a partir de la mañana del día que sigue a la administración de la quimioterapia. Siendo que todas nuestras pacientes fueron tratadas en horas de la tarde, adoptamos el punto de corte que separa emesis aguda de emesis tardía a las 16 horas de concluida la administración de los antineoplásicos.

Dado que los resultados del control de emesis aguda han sido satisfactorios una vez generalizado el uso de los antagonistas del receptor 5-HT₃, con o sin la administración concomitante de un corticosteroide, muchos

médicos hemos considerados al problema de las náuseas y los vómitos secundarios a la quimioterapia como resuelto, y hemos descuidado la detección y tratamiento de la emesis retardada.

Los resultados de este estudio revelan datos por demás interesantes. En primer lugar, utilizando criterios estrictos para la determinación de la presencia o no de emesis aguda, y haciendo valer la existencia de náuseas, aunque no haya episodios de emesis propiamente dicha, en la definición de emesis aguda, nos encontramos que el número de pacientes que tuvieron esta complicación de la quimioterapia sigue siendo elevado. Es así como hasta 47% de las pacientes sujetas a estudio refirieron haber padecido de náuseas y/o vómitos durante las 16 horas que siguieron a la administración de los antineoplásicos. Y si bien es cierto que no es lo mismo tener solamente náuseas que vómitos repetidos, no hay duda de que hay mucho espacio para mejorar.

En segundo lugar, se hace patente la presencia de emesis retardada. Entre 63 y 70% de las enfermas tuvieron esa complicación, como se deduce de la suma de los porcentajes de mujeres que tuvieron náuseas moderadas a severas, y vómitos, durante los días 2 a 5 de cada uno de los ciclos estudiados. Tal incidencia es sumamente significativa, sobre todo si se considera que no incluye a aquellas pacientes que tuvieron náuseas que ellas mismas calificaron como leves.

El tercer punto a destacar lo constituye a relación existente entre la presencia de emesis aguda y la ulterior presentación de emesis tardía. En nuestro estudio hubo una correlación evidente en este sentido ya que casi el 100% de las enfermas que tuvieron emesis aguda reportaron, igualmente, emesis tardía. La frecuencia promedio de pacientes sin emesis aguda que presentaron emesis tardía fue de tan sólo 43%.

CONCLUSIONES

De los resultados expuestos puede concluirse lo siguiente:

- A. La presencia de náuseas y vómitos relacionados a la quimioterapia continúa siendo un problema significativo, a pesar de las mejoras que se derivan del uso rutinario de los antagonistas del receptor 5HT₃. Tal asunto es aún más importante en lo que se refiere a la emesis tardía, complicación frecuente para la cual no hay un tratamiento estándar con un alto grado de efectividad.
- B. La incidencia de emesis tardía es menor en aquellas enfermas que obtienen buen control de la emesis aguda que en las que experimentan náuseas y vómitos durante las primeras 24 horas de la quimioterapia. Ello hace pensar que deben extremarse los esfuerzos por disminuir al máximo la incidencia de náuseas y vómitos agudos, probablemente mediante la utilización de métodos complementarios donde estén representados los antagonistas del receptor 5-HT₃ y los corticosteroides, pero también estrategias de otra naturaleza tales como métodos de relajación, ambientes más agradables para la administración del tratamiento, la compañía de familiares y/o relacionados durante la aplicación del mismo, etc.
- C. La frecuencia de ET no aumenta en ciclos subsiguientes de quimioterapia. Por tanto, cabe pensar que las estrategias que puedan ponerse en práctica durante el primer ciclo, si son efectivas, mantendrán su utilidad para los demás ciclos que estén programados en el tratamiento.
- D. Las pacientes que obtienen un control adecuado de emesis aguda tienen una necesidad menor de recibir profilaxis para emesis tardía que aquellas que si tienen náuseas y vómitos agudos. En tales casos uno podría bien indicar tratamiento profiláctico de entrada, o esperar la presencia de los primeros síntomas de la complicación y proceder a indicar tratamiento de rescate. Sin embargo, las pacientes que presenten emesis aguda, deben recibir uniformemente, algún tipo de profilaxis.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, et al. Patients' perceptions with regard to secondary effects of chemotherapy: the influence of 5-HT₃ antagonist. *Br J Cancer* 1997; 76:1055-61.
2. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. patients' perceptions with regard to secondary effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7:189-95.
3. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993; 329:1790-6.
4. Hesketh PJ, Gandara DR. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:613-20.
5. Ballatari E, Roila F, De Angelis V, et al. Clinical and methodological issues in antiemetic therapy: a worldwide survey of experts' opinions. *Support Care Cancer* 1997; 5:269-73.
6. Roila F, Tonato M, Ballatori E, et al. Comparative studies of various antiemetic regimens. *Support Care Cancer* 1996; 4:270-80.
7. Kris MG, Roila F, De Mulder PHM, et al. Delayed emesis following anticancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1998; 6:228-32
8. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. incidence, course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3:1379-84.
9. Cubeddu LX, Hoffman 15, Fuenmayor NT, et al. Antagonism of serotonin S₃ receptors with ondansetron prevents nausea and emesis induced by cyclophamide containing regimens. *J Clin Oncol* 1990; 8:1721-7.
10. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, et al. effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a Phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:1057-57.