

**ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LA EFECTIVIDAD DE
LOS PROTOCOLOS ANTIEMÉTICOS EN LA
PREVENCIÓN DE LA EMESIS INDUCIDA POR
QUIMIOTERAPIA.**

Tesis doctoral

Margarita Majem Tarruella

Directores:

Dra. Núria Viñolas Segarra

Dr. Alfons Navarro Ponz

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona

Septiembre de 2016

A la meva família

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
1. Fisiopatología de la emesis inducida por quimioterapia	14
2. Factores que influyen en la emesis	15
2.1. Agentes quimioterápicos	15
2.2. Factores dependientes del paciente	19
3. Tipos de emesis inducida por quimioterapia	20
3.1. Emesis aguda	20
3.2. Emesis retardada o diferida	20
3.3. Emesis anticipatoria	21
4. Tratamiento antiemético	21
4.1. Antagonistas del receptor 5-HT3	22
4.2. Glucocorticoides	23
4.3. Antagonistas de los receptores NK1	24
4.4. Antagonistas del receptor de la dopamina	26
4.5. Cannabinoides	26
4.6. Benzodiazepinas	27
5. Recomendaciones para la prevención y el control de la emesis inducida por quimioterapia	27
6. Opciones para mejorar la adhesión al tratamiento	31
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	33
MATERIAL Y MÉTODOS	37
RESULTADOS	63

Análisis del impacto de adaptar las recomendaciones de las guías y consensos internacionales para la prevención de emesis inducida por quimioterapia a una guía de práctica clínica en la efectividad del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia65

1. Características de los pacientes y análisis de los factores de riesgo para la emesis inducida por quimioterapia65
2. Análisis de las pautas antieméticas utilizadas71
3. Análisis de la efectividad antiemética75
4. Análisis de la Calidad de vida del paciente medida con el cuestionario FLIE (*Functional Living Index Emesis*)82
5. Análisis de los efectos adversos derivados del tratamiento antiemético.....84

Estudio de percepción de la emesis inducida por quimioterapia por los médicos y enfermeras en su práctica clínica diaria tras adaptar las guías de tratamiento antiemético86

1. Predicción del control de la emesis inducida por quimioterapia por los profesionales sanitarios86
2. Evaluación de la percepción del control de la emesis inducida por quimioterapia por los profesionales sanitarios89
 - 2.1. Estimación del control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena con cisplatino89
 - 2.2. Estimación del control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino92

2.3. Estimación del control de la emesis inducida por quimioterapia moderadamente emetógena	94
DISCUSIÓN	97
CONCLUSIONES	113
BIBLIOGRAFIA	119

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las emesis inducida por la quimioterapia es uno de los efectos secundarios que más preocupan y más malestar provoca en los pacientes que reciben tratamientos oncológicos. Se produce hasta en un 70–80% de los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia, y pueden tener una gran repercusión sobre la calidad de vida. En algunos casos, puede obligar a posponer, modificar o suspender los tratamientos de quimioterapia, debido a la aparición de complicaciones como son la deshidratación, las alteraciones nutricionales o el desequilibrio electrolítico, o incluso hasta un rechazo del tratamiento por parte del paciente [1]. Ante las implicaciones asociadas al mal control de la emesis, es primordial un tratamiento preventivo adecuado y efectivo de la emesis inducida por quimioterapia. Pese a los avances en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, la presencia de náuseas y vómitos secundarios al tratamiento de quimioterapia continúa siendo un problema de gran importancia.

El concepto de emesis inducida por quimioterapia se refiere tanto a las náuseas como a los vómitos. Las náuseas y vómitos suelen presentarse al mismo tiempo, aunque no siempre van asociadas. La náusea hace referencia a una sensación desagradable en la parte posterior de la garganta y en el estómago, que pueden ocasionar vómitos. Los vómitos son contracciones fuertes de los músculos del estómago que hacen que el contenido del estómago ascienda y salga por la boca, pudiendo o no estar presentes las náuseas.

1. Fisiopatología de la emesis inducida por quimioterapia

A pesar de los numerosos estudios realizados la fisiología del vómito inducido por quimioterapia no es bien conocida. El estímulo del vómito comienza en las terminaciones nerviosas del mismo tracto gastrointestinal superior. Por medio de vías vagales accede al troncoencéfalo donde se activa un arco reflejo que desencadena el vómito.

El reflejo del vómito está regulado por dos áreas localizadas en el tronco encefálico: el centro del vómito y la zona de activación de quimiorreceptores [2]. El centro del vómito está situado en el núcleo del tracto solitario. Desencadena la actividad eferente respiratoria, gastrointestinal y vegetativa asociada a las náuseas y los vómitos [3]. La zona de activación de los quimiorreceptores (*Chemoreceptor trigger zone*) se localiza en el área postrema, en el suelo del cuarto ventrículo, que puede activarse por diferentes mediadores humorales que entran en el líquido cefalorraquídeo. En esta zona se encuentran receptores muscarínicos (M1), para la dopamina (D2), la serotonina (5-HT3), la neurocinina 1 (NK-1) y la histamina [4]. Las señales de activación de los quimiorreceptores se transmiten al centro del vómito. Otras fuentes de estimulación del centro del vómito son el sistema vestibular, el tracto gastrointestinal, por medio del nervio vago y esplácnico, y estructuras corticales y del tronco encefálico.

Los neurotransmisores asociados a la emesis inducida por quimioterapia aguda son la dopamina, la serotonina y la sustancia P, que realiza su acción emética a través de la unión con el receptor de la NK-1. Los fármacos que antagonizan la acción de estos neurotransmisores son los que han demostrado un beneficio como antieméticos. Los antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida) fueron durante años el tratamiento estándar de la emesis inducida por quimioterapia.

Esto se debe a que, a dosis altas, estos fármacos son capaces de inhibir el receptor de la serotonina (5-HT₃), más que el de la dopamina (D₂). Gracias a esta observación se desarrollaron los antagonistas del receptor de la serotonina (5-HT₃) y, más adelante, aparecieron los antagonistas de la sustancia P, que han demostrado una gran potencia antiemética. El mecanismo de activación principal de la emesis inducida por quimioterapia se produce en el área del abdomen mediado por la activación de los receptores de la serotonina (5-HT₃) [5], que estimula a los receptores de la serotonina (5-HT₃) de las aferencias vagales y espláncnicas cercanas, con lo que el estímulo llega al centro del vómito.

La fisiopatología de la emesis inducida por quimioterapia retardada es menos conocida, la serotonina no parece tener un papel relevante, vista la eficacia de los antagonistas de la serotonina para su manejo. En cambio, la sustancia P podría tener un papel relevante en la respuesta emética tanto en la fase aguda como en la tardía, si bien no desempeñaría un papel importante en la patogenia de las náuseas [6, 7]. En la emesis inducida por quimioterapia anticipada intervendrían estructuras corticales y subcorticales que generarían una respuesta condicionada a determinados estímulos asociados a la quimioterapia recibida previamente, como por ejemplo un sabor, un olor, un pensamiento o la ansiedad.

2. Factores que influyen en la emesis

2.1. Agentes quimioterápicos

Existen diversas clasificaciones de los fármacos quimioterápicos en función de su potencial emetógeno. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) posee unas guías de práctica clínica que se actualizan periódicamente [8]. La

clasificación actual de la ASCO divide los fármacos quimioterápicos según su riesgo emetógeno sin tratamiento preventivo para la emesis en 4 grupos (Tabla 1): alto (>90%), moderado (30-60%), bajo (10-30%) o mínimo riesgo emetógeno (<10%) [8-11]. Otros factores relacionados con la quimioterapia incluyen la vía de administración y el esquema de dosificación del fármaco [12, 13]. Esta clasificación tiene algunas limitaciones, como la infraestimación de la emesis diferida en algunos fármacos o no reflejar el potencial emetógeno de las combinaciones de tratamiento. A pesar de ello, este sistema de clasificación representa un avance importante que permite administrar un tratamiento antiemético adaptado al riesgo emetógeno del esquema de tratamiento.

Tabla 1. Riesgo emetógeno de los agentes quimioterápicos sin tratamiento.

NIVEL	AGENTE
Riesgo ALTO Frecuencia >90%	Carmustina > 250 mg/m ² Cisplatino > 50 mg/m ² Ciclofosfamida >1500 mg/m ² Dacarbazina Mecloretamina Streptozocina
Riesgo MODERADO Frecuencia 30-90%	Azacitidina Alemtuzumab Bendamustina Clofarabina Cisplatino < 50 mg/m ²

	Citarabina > 1 mg/m ² Carboplatino Ifosfamida Ciclofosfamida <1500 mg/m ² Doxorrubicina Daunorrubicina Epirubicina Idarrubicina Irinotecán Oxaliplatino
--	--

Riesgo BAJO Frecuencia 10-30%	Fluorouracilo Bortezomib Cabazitaxel Catumaxomab Citarabina < 100 mg/m² Docetaxel Doxorubicina liposomal Etopósido Gemcitabina Ixabepilona Metotrexate Mitomycina Mitoxantrona Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Temsirolimus Topotecan Trastuzumab
Riesgo MÍNIMO Frecuencia <10%	Cetuximab Bevacizumab Bleomicina Busulfán Fludarabina Rituximab Vinblastina Vincristina Vinorelbina

2.2. Factores dependientes del paciente [14-16]

- **Edad:** los pacientes jóvenes padecen más episodios de emesis.
- **Sexo:** las mujeres tienen mayor riesgo de presentar emesis.
- **Alteraciones psicológicas:** La ansiedad previa o durante la infusión puede aumentar el riesgo de emesis.
- **Alcoholismo:** Los pacientes con historia de enolismo crónico tienen menor incidencia de emesis.
- **Radioterapia concomitante.**
- **Antecedentes de emesis en tratamientos quimioterápicos previos.**
- **Antecedentes de mareos** (*motion sickness*) y antecedentes de emesis gravídica.
- **Otros factores:** estado general del paciente, hidratación, nivel de motivación.

Se ha intentado desarrollar un modelo para predecir el riesgo de emesis en los pacientes que van a recibir quimioterapia [17]. En ellos se obtiene una puntuación del riesgo de presentar emesis inducida por quimioterapia antes del inicio del tratamiento. La aplicación de estas herramientas podría ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de presentar emesis inducida por quimioterapia y, por lo tanto, optimizar el tratamiento de una manera proactiva [16, 18]. Desafortunadamente en la actualidad no disponemos un algoritmo validado que sea de utilidad en la práctica clínica diaria, por lo que seguimos pautando el tratamiento antiemético según el potencial emetógeno de cada esquema de tratamiento [19, 20].

3. Tipos de emesis inducida por quimioterapia

Se definen tres tipos de emesis inducida por quimioterapia: aguda, retardada y anticipada [21].

3.1. Emesis aguda

Aparece entre 0-24 horas tras el inicio de la quimioterapia. Su severidad depende del potencial emetógeno de los fármacos utilizados, y lo más importante es su prevención. En ausencia de una profilaxis antiemética eficaz, suele aparecer en las primeras 2 horas, siendo su pico máximo a las 4-6 horas. La incidencia y severidad de la emesis anticipatoria depende de la prevención de la emesis aguda [22, 23].

3.2. Emesis retardada o diferida

Aparece a partir de 24 horas tras la finalización de la quimioterapia. Sin profilaxis antiemética, la emesis suele aparecer a las 48-72 h después del tratamiento, resolviéndose en los 2-3 días posteriores. Es de menor intensidad que la emesis aguda y menos frecuente, si bien su control es difícil y puede influir en la nutrición e hidratación del paciente. La emesis retardada es típica de la quimioterapia altamente emetógena, pero también puede darse tras la quimioterapia moderadamente emetógena [24]. En la fase retardada, la frecuencia y el número de episodios de vómitos son menores que en la fase aguda, aunque éstos se controlan peor. Este tipo de emesis es característica del tratamiento con cisplatino a altas dosis [11], pero también está descrita con carboplatino, ciclofosfamida y antraciclinas.

El factor de riesgo más importante de la emesis tardía es el mal control de la emesis aguda [1]. En consecuencia, los factores que predisponen a la emesis aguda pueden considerarse también los factores de riesgo de la emesis retardada, aunque la emesis diferida puede aparecer en ausencia de emesis aguda. Un control inadecuado tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, siendo este impacto mayor con las náuseas que con los vómitos, y se asocia a un mayor riesgo de emesis anticipatoria[25].

3.3. Emesis anticipatoria

La emesis anticipatoria ocurre antes del tratamiento como una respuesta condicionada a haber presentado náuseas y vómitos en los ciclos de quimioterapia previos, particularmente en el primero. Después del tercer o cuarto ciclo, un 20-40% de los pacientes presentan emesis anticipatoria [26].

4. Tratamiento antiemético

El objetivo del tratamiento antiemético consiste en evitar completamente la aparición de la emesis inducida por quimioterapia y mantener la calidad de vida del paciente. La mejor estrategia es su prevención, ya que reduce la morbilidad para el paciente y evita un abandono prematuro del tratamiento de quimioterapia.

Los fármacos antieméticos con mayor índice terapéutico para la prevención de la emesis son los antagonistas del receptor de la serotonina (5-HT₃), los corticoides y los antagonistas de los receptores de la neurocinina (NK1).

4.1. Antagonistas del receptor 5-HT₃:

Los antagonistas del receptor de la 5-HT₃ son los agentes antieméticos más eficaces en la profilaxis de las náuseas y los vómitos agudos inducidos por quimioterapia. El primer antagonista de la 5-HT₃ que se aprobó fue ondansetron. En combinación con dexametasona, ondansetron demostró ser superior a la metoclopramida a dosis altas en pacientes que recibían quimioterapia altamente emetógena y con mejor perfil de toxicidad [27, 28]. Posteriormente se aprobaron granisetron y dolasetron. Granisetron demostró una eficacia similar a ondansetron en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, tanto para la fase aguda como la diferida [29, 30].

Un metaanálisis demostró que, a dosis apropiadas, no existen diferencias clínicamente significativas en la efectividad de los antagonistas del receptor de la 5-HT₃ para la prevención de la emesis aguda inducida por quimioterapia moderada o altamente emetógena [30-35].

Se debe utilizar la dosis mínima eficaz por debajo de la cual no son efectivos, por encima de la cual no existe una mejora el control de la emesis y si una mayor toxicidad, como por ejemplo la aparición de alteraciones electrocardiográficas dosis dependientes como el alargamiento del intervalo QTc. La administración de una dosis única es tan efectiva como las dosis múltiples, y administrados por vía oral tienen la misma eficacia que por vía

intravenosa, siendo la vía oral la de elección, por su menor coste y mayor facilidad de uso.

Los efectos adversos de los antagonistas del receptor de la 5-HT₃ son comparable entre ellos a dosis equivalentes, y son generalmente leves: cefalea, estreñimiento, somnolencia y elevación ligera y asintomática de las transaminasas.

Palonosetron es un antagonista del receptor de la 5-HT₃ que presenta una vida media más prolongada, casi 4 veces mayor, y con una mayor afinidad por el receptor, que lo diferencia del resto de los antagonistas del receptor de la 5-HT₃. Gracias a estas características, palonosetron es el único antagonista del receptor de la 5-HT₃ que ha demostrado eficacia tanto en la prevención de la emesis aguda como de la emesis tardía. Palonosetron ha demostrado una mayor eficacia en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia moderadamente emetógena frente a ondansetron y superior a granisetron en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena [36-41].

4.2. Glucocorticoides:

Los glucocorticoides tienen un alto índice terapéutico, si bien se desconoce su mecanismo antiemético exacto [42]. Una hipótesis se basa en la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, otra sugiere que los glucocorticoides disminuyen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y reducen la sensibilidad de la vía neuronal que activa el vómito.

Los glucocorticoides son eficaces tanto en monoterapia como en combinación con los antagonistas del receptor 5-HT₃, del receptor de la dopamina y de los receptores NK1 [43, 44]. Si bien no tenemos evidencia que confirme una diferencia entre los distintos glucocorticoides, la dexametasona parece ser el de elección. Igual que sucede con los antagonistas del receptor 5-HT₃, debemos usar la dosis mínima de corticoides, por debajo de la cual no son eficaces y por encima de ésta no existe un beneficio en el control de la emesis y sí una mayor toxicidad. Los efectos secundarios más habituales consisten en insomnio, irritabilidad e hiperglucemia.

4.3. Antagonistas de los receptores NK1:

Los antagonistas de los receptores NK1 actúan mediante la inhibición de la sustancia P tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Combinados con una terapia estándar de dexametasona y un antagonista del receptor 5-HT₃, los antagonistas de los receptores NK1 aumentan la respuesta antiemética en pacientes que reciben quimioterapia altamente y moderadamente emetógena, tanto en la fase aguda como en la fase tardía. El primer antagonista de los receptores NK1 disponible fue aprepitant, de administración por vía oral durante los 3 primeros días del tratamiento. La eficacia de aprepitant en combinación con dexametasona y un antagonista del receptor 5-HT₃, ha demostrado mejorar el control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena en 2 ensayos clínicos aleatorizados [7, 34, 45-51].

Posteriormente se desarrolló fosaprepitant, un profármaco de aprepitant de administración endovenosa en una dosis única previa a la quimioterapia,

con la misma efectividad que aprepitant demostrada como se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado [52, 53]. El efecto adverso más frecuente de los antagonistas de los receptores NK1 es la astenia. Otros efectos secundarios descritos incluyen anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas e hipo.

Recientemente ha sido aprobado netupitant, un antagonista selectivo del receptor NK1 de sustancia P de segunda generación, combinado con palonosetron en un único comprimido, para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino y moderadamente emetógena [54-56]. Netupitant-palonosetron (NEPA) se administra en única cápsula por vía oral. Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (3,6%), estreñimiento (3,0%) y fatiga (1,2%), ninguna de ellas grave y con una incidencia similar a la que presentan los pacientes tratados con palonosetron en monoterapia. Un ensayo con NEPA y dexametasona demostró una eficacia superior a palonosetron y dexametasona para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena, y esta eficacia se mantuvo tras varios ciclos de tratamiento.

Los antagonistas de los receptores NK1 se metabolizan a través de la isoenzima CYP3A4, por lo que se debe tener precaución en pacientes que reciben tratamiento con fármacos metabolizados a través de esa misma vía como son los taxanos, etopósido, irinotecán, ciclofosfamida y alcaloides de la vinca. Es importante tener en cuenta que la dexametasona es un sustrato sensible de la isoenzima CYP3A4, por lo que su dosis debe reducirse un 50% cuando se emplea junto con los inhibidores de NK-1 [57].

4.4. Antagonistas del receptor de la dopamina:

Los antagonistas de los receptores de la dopamina fueron durante muchos años la base del tratamiento antiemético, siendo la metoclopramida el fármaco más empleado de este grupo. A dosis convencionales es eficaz en pacientes tratados con quimioterapia leve o moderadamente emetógena. Sin embargo, en pacientes tratados con quimioterapia basada en cisplatino, a estas dosis el efecto de la metoclopramida no difiere significativamente del placebo [58]. La metoclopramida a dosis altas bloquea los receptores 5-HT₃ y fue el tratamiento de elección en combinación con dexametasona para los pacientes que recibían cisplatino. La toxicidad de la metoclopramida es dosis-dependiente, siendo una limitación importante para su uso, quedó abandonado tras la aparición de los antagonistas de la serotonina [59].

Los efectos adversos incluyen ansiedad, depresión, nerviosismo, insomnio, fatiga, e incluso reacciones extrapiramidales: temblor, acatisia o discinesia tardía...

4.5. Cannabinoides:

Los cannabinoides tienen un índice terapéutico bajo. Se desconoce su mecanismo antiemético exacto, aunque podrían estar mediados por los receptores del tracto solitario y del tracto digestivo[60]. Un metaanálisis sobre la eficacia del cannabis y sus derivados mostró un mejor control de la emesis aguda con cannabinoides que con los antieméticos convencionales, como proclorperazina o metoclopramida [61] en los pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena. Su utilidad está limitada por la

elevada incidencia de efectos adversos tales como las alucinaciones, la disforia o la depresión. Los cannabioides podrían ser una alternativa terapéutica como tratamiento adyuvante en los pacientes con náuseas y/o vómitos refractarios. No se dispone de ensayos clínicos que evalúen la eficacia del cannabis inhalado o de su uso por otras vías.

4.6. Benzodiazepinas

El uso de benzodiazepinas (lorazepam, diazepam) puede ser útil como tratamiento adyuvante del tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia anticipada [62]. Su potencia antiemética es baja, pero su actividad ansiolítica y sedativa es beneficiosa para combatir la ansiedad que se genera en los momentos previos a la quimioterapia.

5. Recomendaciones para la prevención y el control de la emesis inducida por quimioterapia.

El objetivo del tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia es la prevención completa de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia des del primer ciclo de tratamiento, que debería alcanzarse en la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia.

Las recomendaciones de tratamiento de las principales Guías de Práctica Clínica del tratamiento antiemético (MASCC/ESMO, ASCO, NCCN) recomiendan unas pautas de tratamiento fijas en función del potencial emetógeno de cada tratamiento [8, 23, 62, 63]. La sociedad española de

oncología médica también ha elaborado unas guías clínicas de tratamiento antiemético basadas en la evidencia científica [64].

En la tabla 2 se muestran las principales recomendaciones actuales de las guías para el tratamiento preventivo en función del riesgo emetógeno de cada fármaco.

Tabla 2. Recomendaciones para el control de la emesis inducida por quimioterapia

RIESGO EMETÓGENO	TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO	
	FASE AGUDA	FASE DIFERIDA
GUÍAS MASCC-ESMO [65]		
ALTO	- Antagonistas de los receptores NK1 - Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona	- Dexametasona - Aprepitant días 2-3 (si aprepitant día 1)
ADRIAMICINA + CICLOFOSFAMIDA	- Antagonistas de los receptores NK1 - Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona	- Aprepitant días 2-3 (si aprepitant día 1)
MODERADO	- Palonosetron - Dexametasona	- No se precisa

BAJO	- Antagonista del receptor 5-HT3 ó - Antagonista del receptor de la dopamina o - Dexametasona	- No se precisa
GUÍAS ASCO [8]		
ALTO (INCLUIDO AC)	- Aprepitant - Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona	- Dexametasona - Aprepitant días 2-3 (si aprepitant día 1)
MODERADO	- Aprepitant - Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona o - Palonosetron - Dexametasona	- Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona o - Aprepitant días 2-3 (si aprepitant día 1)
BAJO	- Dexametasona	- No se precisa
GUÍAS NCCN [23]		
ALTO (INCLUIDO AC)	- Aprepitant, Fosaprepitant - Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona	- Dexametasona - Aprepitant días 2-3 (si aprepitant día 1)

	ó - NEPA - Dexametasona	- Dexametasona
MODERADO	- Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona - +/- Aprepitant, Fosaprepitant ó - NEPA - Dexametasona	- Antagonista del receptor 5-HT3 - Dexametasona o - Aprepitant días 2-3 (si aprepitant día 1) - +/- dexametasona
BAJO	- Dexametasona - Metoclopramida - Antagonista del receptor 5-HT3	- No se precisa

A pesar de disponer de guías internacionales actualizadas para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, la aplicación de estas guías en la práctica diaria es baja. Un estudio europeo demostró que tratar a los pacientes siguiendo las recomendaciones de las guías reduce la incidencia de emesis inducida por quimioterapia altamente o moderadamente emetógena [66]. En este estudio el uso de los tratamientos antieméticos recomendados por las guías internacionales no fue un estándar en todos los pacientes, ya que sólo se reportó un 55% de seguimiento de las guías para los tratamientos de la fase aguda y un 46% para la fase tardía.

Existen varios estudios que demuestran que los profesionales sanitarios, tanto los médicos y como enfermería, infraestiman la incidencia de la emesis

inducida por quimioterapia, especialmente en la emesis diferida tras la quimioterapia altamente y moderadamente emetógena. Este hallazgo también influye en que las directrices de las guías de prevención de la emesis inducida por quimioterapia no se apliquen de forma sistemática [67-69]. Se han reportado otros motivos que podrían explicar un mal control de la emesis. En primer lugar, la emesis diferida se produce a partir de las 24 horas de la administración de la quimioterapia. Generalmente no se suele objetivar por los facultativos, y es el paciente el que debe reportarlo. Este efecto adverso no siempre se reporta, a veces por la creencia de ser un efecto secundario inevitable, o por pensar que al reportarlo puede comprometer el seguir con el tratamiento. En ocasiones los pacientes no reportan la emesis diferida en las visitas médicas posteriores por la creencia de no ser un síntoma importante para los facultativos, por creer que no existen tratamientos efectivos o porque prefieren limitar el número de medicamentos [70]. Por último los factores económicos también son un obstáculo para administrar los tratamientos antieméticos recomendados, no sólo por los pacientes sino también por los facultativos.

6. Opciones para mejorar la adhesión al tratamiento:

Existen varias medidas que pueden aplicarse para una mejor valoración y control de la emesis inducida por quimioterapia:

1. Sensibilizar a los oncólogos médicos y a las enfermeras del servicio de oncología de la importancia de la prevención de la emesis inducida por

quimioterapia y la gravedad de las consecuencias de la emesis inducida por quimioterapia.

2. Desarrollar e implementar protocolos de tratamiento antiemético estandarizado ya incluidos en los protocolos de los esquemas de quimioterapia. Esta medida favorecería la adhesión de los facultativos a las guías de prevención de la emesis.
3. Revisión de los farmacéuticos de los protocolos de tratamiento de quimioterapia e intervención en el caso de que las órdenes de antieméticos sean inadecuadas.
4. Seguimiento de los pacientes: el uso de un diario del paciente puede ser de gran utilidad para determinar el grado de emesis que ha padecido el paciente en el ciclo anterior y poder adaptar los tratamientos en ciclos posteriores.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

Adaptar las recomendaciones de las guías y consensos internacionales para la prevención de emesis inducida por quimioterapia a una guía de práctica clínica en nuestro centro permitiría conseguir un mejor control de la emesis inducida por quimioterapia y, además, podría reducir los efectos adversos derivados de los antieméticos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Además, conocer el grado de percepción por parte de los médicos y enfermeras de la emesis inducida por quimioterapia en su práctica clínica diaria permitiría evaluar la precisión con la que perciben la incidencia de la emesis inducida por quimioterapia y, en consecuencia, aumentar la adhesión a las guías por parte de los profesionales.

Los objetivos del presente trabajo son:

- Evaluar la eficacia de la guía de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, definida como respuesta completa global (ausencia de náuseas, vómitos ni uso de medicación rescate ni en la fase aguda ni en la fase tardía).
- Evaluar la eficacia de la guía de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia en el control de los vómitos agudos y tardíos y náuseas agudas y tardías.

- Evaluar la seguridad de la adaptación de las guías de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia en los protocolos de tratamiento antiemético de nuestro hospital.
- Evaluar el impacto de la emesis inducida quimioterapia en la calidad de vida del paciente, medida por el cuestionario FLIE (referencia), de la adaptación de las guías de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia en nuestro hospital.
- Evaluar la precisión con la que los médicos y las enfermeras perciben el control de la emesis inducida por quimioterapia en los pacientes de su práctica clínica diaria en la fase aguda y en la fase retardada.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consta de 2 estudios. El primer estudio consiste en un análisis del impacto que supone adaptar las recomendaciones de las guías y consensos internacionales para la prevención de emesis inducida por quimioterapia en la guía de práctica clínica sobre la efectividad del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. El segundo estudio consiste en analizar el grado de percepción de la emesis inducida por quimioterapia por parte de los oncólogos médicos y el equipo de enfermería de oncología en su práctica clínica diaria. Este trabajo fue valorado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Análisis del impacto de adaptar las recomendaciones de las guías y consensos internacionales para la prevención de emesis inducida por quimioterapia a una guía de práctica clínica en la efectividad del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

1. Tipo de estudio:

Estudio prospectivo observacional y unicéntrico para evaluar la eficacia de los tratamientos antieméticos en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia.

2. Metodología

El estudio consta de dos partes:

Parte 1 del estudio

En la primera parte del estudio los pacientes recibían el tratamiento antiemético prescrito a criterio de cada médico durante un periodo de 3 meses. En la tabla 3 se recogen todas las opciones de tratamiento que estaban incluidas en los diferentes protocolos de tratamiento quimioterápico para la fase aguda y para la fase tardía.

Tabla 3: Tratamiento antiemético parte 1 para la fase agudo y tardía.

Profilaxis antiemética aguda
- Ondansetron 24-32 mg + dexametasona 12-20 mg - Ondansetron 8-16 mg + dexametasona 12-20 mg - Granisetron 3 mg + dexametasona 12-20 mg - Granisetron 1 mg + dexametasona 20 mg - Granisetron 1 mg + dexametasona 12 mg - Ondansetron 24-32 mg + dexametasona 12-20 mg + metoclopramida 20 mg - Ondansetron 16-32 mg + prednisona 50 mg - Granisetron 1-3 mg + prednisona 50 mg - Ondansetron 1-16 mg - Granisetron 3 mg - Granisetron 1 mg - Metoclopramida 10 mg/8 h
Profilaxis antiemética tardía
- Ondansetron 24-32 mg + dexametasona 1-8 mg - Ondansetron 24-32 mg + dexametasona 1-8 mg + metoclopramida - Ondansetron 8-16 mg + dexametasona 1-12 mg - Granisetron 3 mg + dexametasona 1-10 mg - Granisetron 3 mg + dexametasona 1-10 mg + metoclopramida

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Ondansetron 4-32 mg- Granisetron 1 mg oral- Dexametasona 12 mg+ metoclopramida 10 mg- Ondansetron 8 mg+ metoclopramida 10 mg- Metoclopramida 10 mg/8 h |
|--|

Durante este periodo, un equipo multidisciplinar formado por oncólogos médicos y farmacéuticos procedió al diseño de una guía de práctica clínica para la prevención de la emesis aguda y diferida inducida por quimioterapia para todos los grupos emetógenos, adaptando las guías para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia de las diferentes sociedades médicas y consensos. Para determinar la dosis de los fármacos antieméticos se recomendó la dosis mínima eficaz, y se escogió para cada tipo de fármaco el que presentaba menor toxicidad. La guía de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia fue posteriormente validada y aprobada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau e implantada en todos los esquemas de quimioterapia utilizados por servicio oncología médica (Tabla 4).

Para determinar el potencial emetógeno de las combinaciones de fármacos utilizó la clasificación del riesgo emetógeno de Hesketh, que determina el nivel emetógeno a partir del fármaco con mayor potencial emetógeno y, posteriormente, calcula la aportación de cada fármaco según las siguientes reglas [22]:

- Añadir fármacos con nivel mínimo o bajo no modifica el nivel emetógeno de la combinación.
- Añadir ≥ 2 fármacos con nivel moderado aumenta el nivel emetógeno de la combinación en un nivel.
- Añadir un fármaco altamente emetógeno aumenta el nivel emetógeno de la combinación en un nivel.

Tabla 4. Guía de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia.

RIESGO EMETÓGENO	Profilaxis emesis aguda día 1	Profilaxis emesis tardía
ALTO RIESGO Con Cisplatino	- Granisetron 1 mg iv - Dexametasona 12 mg iv - Aprepitant 125 mg oral 1 h antes de la QT.	- Dexametasona 8 mg oral días 2-4 por la mañana. - Aprepitant 80 mg oral días 2-3 por la mañana. <u>Rescate:</u> Granisetron 1 mg/12 h oral o Metoclopramida 20 mg/6 h oral d 2-3.
ALTO	- Granisetron 1 mg iv - Dexametasona 20 mg iv	- Granisetron 1 mg/12h oral días 2-3. - Dexametasona 8 mg oral días 2-3.

RIESGO Sin Cisplatino	- <u>Rescate ciclo > 1:</u> Aprepitant 125 mg oral 1h antes de la QT.	<u>Rescate:</u> Metoclopramida 20 mg/6 h oral días 2-3. <u>Rescate ciclo > 1:</u> Aprepitant 80 mg oral días 2-3 por la mañana.
RIESGO MODERADO	- Granisetron 1 mg iv - Dexametasona 12 mg iv <u>Rescate:</u> Dexametasona 20 mg iv. <u>Rescate ciclo > 1:</u> Aprepitant 125 mg oral 1h antes de la QT.	- Dexametasona 8 mg oral días 2-3 y/o - Metoclopramida 20 mg/6 h oral días 2-3. <u>Rescate:</u> Granisetron 1 mg/12 h oral días 2-3. <u>Rescate ciclo > 1:</u> Aprepitant 80 mg oral días 2-3 por la mañana.
BAJO RIESGO	- Dexametasona 8 mg iv - <u>Rescate:</u> añadir metoclopramida 20 mg iv o granisetron 1 mg iv.	- Metoclopramida 10 mg/8 h oral si precisa días 2-3. - <u>Rescate:</u> Metoclopramida 20 mg/6 h oral días 2-3.
MÍNIMO RIESGO	- No requiere profilaxis	- No requiere profilaxis

Los principales cambios incorporados en la guía de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia incluyeron:

- Selección de un único antagonista del receptor 5HT₃, en este caso granisetron, y reducción de la dosis recomendada a 1 mg día por vía endovenosa y 1 mg cada 12 h por vía oral.
- Incorporación de aprepitant a los protocolos que incluían cisplatino.
- Unificación de la pauta de dexametasona en función del potencial emetógeno de la quimioterapia.
- Incorporación de las recomendaciones de la profilaxis antiemética tardía en todos los protocolos de quimioterapia.

Parte 2 del estudio

En la segunda parte del estudio los pacientes recibían el tratamiento antiemético según las guías de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

3. Población de estudio

a. Criterios de inclusión.

- Edad mínima 18 años.
- Pacientes que iniciaban un tratamiento de quimioterapia de adyuvancia, neoadyuvancia, primera línea o líneas posteriores.

- Capacidad para leer, entender y completar los cuestionarios del estudio y el diario del paciente.
- Los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de cualquier procedimiento o valoración específicos del estudio.

b. Criterios de exclusión

No debía darse ninguno de los siguientes criterios:

- Deterioro cognitivo o cualquier limitación para comprender el protocolo que impida la colaboración para el estudio o de rellenar el cuaderno de recogida de datos.
- Rehusar participar en el estudio.
- Haber iniciado el tratamiento de quimioterapia.

4. Tamaño de la muestra

Se recogieron de forma prospectiva todos los pacientes que iniciaban un primer ciclo de quimioterapia ambulatoria o en régimen de hospitalización durante un período de 6 meses.

5. Recogida de datos

Se disponía de un cuaderno de recogida de datos para cada paciente donde se recogían las siguientes variables:

a. Variables independientes:

(1) Variables demográficas:

- Año nacimiento.
- Edad.
- Sexo.
- Peso.
- Talla.
- Superficie corporal.
- Raza.

(2) Variables relativas a la enfermedad:

- Tipo de tumor.
- Fecha diagnóstico.
- Estadio actual de la enfermedad.

(3) Variables relativas al tratamiento:

- Lugar de administración: hospital de día, sala de hospitalización, domicilio.
- Tratamiento de quimioterapia prescrito:
 - Fármacos prescritos.
 - Dosis.
 - Días de administración.
 - Vía de administración.
 - Reducciones de dosis y motivo.
 - Potencial emetógeno
- Tratamiento antiemético prescrito:
 - Fármacos.
 - Dosis diaria.
 - Días de administración.
 - Vía de administración.

(4) Variables relativas a los factores de riesgo emetógeno del paciente:

- Tratamiento quimioterápicos previos: esquema, riesgo emetógeno.
- Tratamiento concomitante con opiáceos: fármaco, dosis diaria, vía de administración y fecha de inicio en los pacientes que tomen opiáceos.

- Otros tratamientos concomitantes: fármaco, dosis diaria, vía de administración, fecha de inicio.
- Nivel de ansiedad
- Hábito tabáquico.
- Historia de consumo de cannabis, marihuana.
- Historia de hábito enólico.
- Antecedentes de cinetosis.
- Náuseas y vómitos durante el embarazo.

(5) Medicación concomitante del paciente:

- Se recogerá toda la mediación concomitante que toma el paciente durante el tratamiento de quimioterapia.

b. Variables dependientes

- La ausencia de náuseas se definió como un valor en la escala visual analógica (VAS) < 5 mm en la escala de 100-mm.
- La presencia de vómitos se definió como al menos un episodio de vómito.
- Se consideró que un paciente había presentado náuseas agudas o vómitos aguda si presentó náuseas (VAS ≥ 5 mm) o al menos un episodio de vómito, durante las primeras 24 horas después de la quimioterapia.

- Se consideró que un paciente había presentado náuseas tardías o vómitos tardíos si presentó náuseas (VAS ≥ 5 mm) o al menos un episodio de vómito, del día 2 al día 5 tras la quimioterapia.
- Se definió como respuesta completa global o control completo de las náuseas o los vómitos inducidos por quimioterapia como la ausencia de náuseas o vómitos tanto en la fase aguda como en la fase tardía, sin precisar medicación de rescate en el periodo de estudio de 5 días tras la quimioterapia, según lo reportado por el paciente.
- Se definió como respuesta completa aguda o control completo agudo la ausencia de náuseas y vómitos, sin necesidad de medicación antiemética de rescate, en las primeras 24 horas tras el inicio de la quimioterapia.
- Se definió como respuesta completa tardía o control completo tardío la ausencia de náuseas y vómitos, sin necesidad de medicación antiemética de rescate los días 2 a 5.
- Se definió como vómitos globales la presencia de vómitos agudos y/o tardíos, utilizando el cuestionario MANE [71]. El cuestionario MANE comprende 17 breves preguntas para evaluar la severidad y la duración de las náuseas y vómitos inducidas por quimioterapia.
- Se definió como náuseas globales la presencia de náuseas agudas y/o tardías, utilizando el cuestionario MANE [71].
- Análisis de la calidad de vida del paciente valorada con el cuestionario FLIE (*Functional Living Index Emesis*). El cuestionario FLIE es un instrumento de autoevaluación de náuseas y vómitos. El cuestionario FLIE se ha utilizado para evaluar la calidad de vida de los pacientes tras

la administración de tratamientos antieméticos como el ondansetron, granisetron o aprepitant [72-74]. Comprende 2 dominios (náuseas / vómitos) con 9 ítems idénticos en cada dominio.

- Ítem 1: estima cuánta nausea / vómito ha experimentado el paciente en los últimos 5 días.
 - Ítem 2-9: impacto de nausea/ vómito en diferentes aspectos de la vida diaria del paciente, como la capacidad de disfrutar de la comida, capacidad de cocinar o realizar tareas del hogar, capacidad de realizar las actividades de la vida diaria, capacidad de realizar actividades de ocio, deseo de pasar tiempo con su familia/amigos, y si dicho efecto secundario ha causado alguna privación al paciente o familiares.
- El cuestionario FLIE se debe completar el día 6 post-quimioterapia. La puntuación total se calcula sumando las respuestas a los 18 ítems y oscila entre 18 y 126. Una puntuación total de FLIE de 108 o superior representa mejores resultados de calidad de vida, es decir, un menor impacto de la emesis inducida por quimioterapia en la vida diaria del paciente.

6. Calendario de visitas:

Se recogerán los datos relativos al primer ciclo de quimioterapia siguiendo el siguiente calendario de visitas:

VISITA 1- BASAL

Se entrevistará al paciente antes del primer ciclo de quimioterapia. En esta entrevista se recogerán los siguientes datos:

1. Variables demográficas.
2. Variables relativas a la enfermedad.
3. Variables relativas al tratamiento de quimioterapia.
4. Variables relativas al riesgo emetógeno del paciente.
5. Medicación concomitante.

Se revisará la medicación antiemética prescrita para este ciclo de quimioterapia para facilitar la comprensión del tratamiento y mejorar la adhesión al tratamiento antiemético.

Se entregará al paciente el cuestionario FLIE, que deberá completar el día +6 post tratamiento de quimioterapia, y el diario del paciente donde deberá recoger diariamente los episodios de náuseas y/o vómitos y la medicación de rescate utilizada. Se explicará detalladamente cómo debe rellenarse y la necesidad de aportarlo en la visita 2.

VISITA 2 – POST PRIMER CICLO

Se entrevistará al paciente antes del segundo ciclo de quimioterapia. En esta entrevista se recogerán los siguientes datos:

1. Medicación de rescate utilizada en el ciclo previo.

2. Efectos secundarios al tratamiento antiemético y de quimioterapia.
3. Variables relativas al tratamiento de quimioterapia, especialmente la necesidad de reducir la dosis del tratamiento y el motivo.
4. Datos relativos al tratamiento antiemético: se recogerá los cambios en la medicación prescrita como prevención de la emesis aguda y diferida.
5. Tratamiento concomitante.

Se recogerá el cuestionario FLIE y el diario del paciente correspondiente al primer ciclo de quimioterapia.

Se rellenarán las preguntas del cuestionario MANE correspondientes a las 120h posteriores a la administración de un ciclo de quimioterapia.

7. Análisis estadístico

El objetivo principal es comparar la respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia (náuseas y vómitos) durante los 5 días tras la administración del primer ciclo de quimioterapia obtenida con el nuevo protocolo con los resultados obtenidos previamente.

Se utilizó una estadística descriptiva para resumir los datos demográficos y las respuestas de los cuestionarios.

Como la variable principal se ha definido como la existencia (Sí/No) de emesis inducida por quimioterapia. Para su evaluación se confeccionó la correspondiente tabla de contingencia de las siguientes variables:

- Grupo: Parte 1 ó Parte 2
- Emesis inducida por quimioterapia: SI ó NO
 - o náuseas agudos, tardías, global.
 - o vómitos agudos, tardíos, global.
 - o emesis aguda, tardía, global.

Se facilitó en cada una de las 4 celdas el número de casos y su porcentaje. La inferencia se llevó a cabo mediante el test exacto de Fisher, que evitó la necesidad de tener un número mínimo de casos esperados en las celdas y fue, por tanto, más robusto.

Previamente se procedió a una evaluación del resto de variables, con especial atención a las posibles variables pronósticas, y así evaluar la posibilidad de que existieran sesgos. Esta comparación se llevó a cabo según la naturaleza de las variables estudiadas: para las variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado, para las variables ordinales el test de Mann-Whitney y para las cuantitativas, un test de "t".

En caso de detectar diferencias significativas o incluso tendencias que indicasen que los resultados podían estar sesgados al inicio del estudio, se utilizó estadística multivariante para compensar, mediante modelos de

regresión logística. En todos los casos el nivel de significación se fijó en el usual del 5% (alfa 0,05) y la aproximación fue bilateral. El software empleado en todo el análisis fue el SPSS (V 14,0).

8. Métodos para la obtención de los datos

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se derivaban al equipo del estudio, quien explicaba la naturaleza del estudio, obtenía el consentimiento informado de los pacientes y, una vez firmado, se recogían los datos relativos al primer ciclo de quimioterapia de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos se recogían mediante entrevista al paciente, consulta de la historia clínica y la recogida de datos por parte del paciente en el cuaderno proporcionado por el investigador.

A medida que se incluían los pacientes se introducían sus datos en la base de datos. La depuración y análisis estadístico de los datos se realizará por los investigadores con ayuda de la Unidad de Soporte Metodológico y Estadística de la UCICEC-Sant Pau una vez incluidos todos los pacientes en estudio.

Estudio de percepción de la emesis inducida por quimioterapia por los médicos y enfermeras en su práctica clínica diaria tras adaptar las guías de tratamiento antiemético.

1. Tipo de estudio:

Estudio prospectivo observacional y unicéntrico para evaluar la precisión con la que los profesionales sanitarios estiman el control de la emesis inducida por quimioterapia en su práctica clínica diaria.

2. Metodología:

Una vez finalizado el estudio de la efectividad de los protocolos antieméticos en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, los oncólogos médicos y enfermeras del hospital de día y de la planta de hospitalización del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau completaron un cuestionario en el que se evaluaba la estimación de la tasa de respuesta completa de la emesis inducida por quimioterapia tras adaptar las guías de tratamiento antiemético a los protocolos de tratamiento antiemético del hospital. Posteriormente las tasas estimadas por los profesionales sanitarios de control de la emesis inducida por quimioterapia global, aguda y tardía se compararon con las observadas en los pacientes tras adaptar de las guías de tratamiento antiemético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

3. Población de estudio:

En este estudio se ofreció la participación a todos los profesionales sanitarios relacionados con la prescripción o administración de la quimioterapia:

- Oncólogos médicos (médicos adjuntos y médicos residentes).
- Enfermeras del hospital de día de oncología médica.
- Enfermeras de la sala de hospitalización de oncología médica.

Todos los participantes aceptaron participar voluntariamente.

4. Recogida de datos:

Los participantes completaron un cuestionario (Tabla 5) sobre su percepción del porcentaje de pacientes que conseguían una respuesta completa de la emesis global, aguda y tardía en función del potencial emetógeno de los tratamientos tras el primer ciclo de quimioterapia en pacientes sin tratamiento quimioterápico previo.

Los grupos de tratamiento para los que se evaluó la percepción del control de la emesis inducida por quimioterapia fueron:

- Quimioterapia altamente emetógena con cisplatino.
- Quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino.
- Quimioterapia moderadamente emetógena.

Con el cuestionario se adjuntaba la definición de respuesta completa de la emesis inducida por quimioterapia, definida como la ausencia de episodios eméticos (náuseas y/o vómitos) sin necesidad de medicación antiemética de rescate (excepto la prescrita por sus médicos). Se midió por separado su

percepción del porcentaje de pacientes que consiguen una respuesta completa de la emesis inducida por quimioterapia (náuseas y vómitos por separado) global, de la fase aguda (día 1) y tardía (días 2-5). También se adjuntaban una tabla con el potencial emetógeno de los agentes de quimioterapia.

Los participantes completaron los cuestionarios de forma independiente a la inclusión de pacientes y hacían las evaluaciones basadas en su percepción global para todos los pacientes que recibían quimioterapia altamente con/sin cisplatino o moderadamente emetógena, sin basarse en la evaluación individual de los pacientes.

Tabla 5. Cuestionario completado por los profesionales sanitarios

ENCUESTA DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE LA PERCEPCIÓN DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE Y MODERADAMENTE EMETÓGENA.

Percepción del porcentaje de pacientes que consiguen una respuesta completa de la emesis inducida por quimioterapia global, aguda y tardía tras adaptar las guías de tratamiento antiemético a los protocolos de tratamiento antiemético del hospital.

Profesión:

1. Oncólogo médico.
2. Enfermera de hospital de día.
3. Enfermera de hospitalización.

NÁUSEAS	FASE AGUDA (primeras 24h)	FASE RETARDADA (días 2-5)	GLOBAL (días 1-5)
ALTAMENTE EMETÓGENA CON CDDP	_____ %	_____ %	_____ %
QT ALTAMENTE EMETÓGENA- SIN CDDP	_____ %	_____ %	_____ %
QT MODERADAMENTE EMETÓGENA	_____ %	_____ %	_____ %

VÓMITOS	FASE AGUDA (primeras 24h)	FASE RETARDADA (días 2-5)	GLOBAL (días 1-5)
ALTAMENTE EMETÓGENA CON CDDP	_____ %	_____ %	_____ %
QT ALTAMENTE EMETÓGENA- SIN CDDP	_____ %	_____ %	_____ %
QT MODERADAMENTE EMETÓGENA	_____ %	_____ %	_____ %

Respuesta completa antiemética: ausencia de episodios eméticos (náuseas/vómitos) y la ausencia de utilización de rescate durante 5 días (excepto la habitualmente prescrita por sus médicos).

Potencial emetógeno de los agentes quimioterápicos.

NIVEL	AGENTE
Riesgo ALTO Frecuencia >90%	Carmustina > 250 mg/m² Cisplatino > 50 mg/m² Ciclofosfamida >1500 mg/m² Dacarbazina Mecloretamina Streptozocina
Riesgo MODERADO Frecuencia 30-90%	Oxaliplatino Citarabina > 1 mg/m² Carboplatino Ifosfamida Ciclofosfamida <1500 mg/m² Doxorrubicina Daunorrubicina Epirubicina Idarrubicina Irinotecán Cisplatino < 50 mg/m² Vinorelbina Oral

Posteriormente, los datos obtenidos de la estimación por los facultativos de la respuesta completa de la emesis global, aguda y tardía (náuseas y vómitos) se compararon con los resultados reales obtenidos tras adaptar de las guías de tratamiento antiemético.

Variables del estudio:

- La ausencia de náuseas se definió como un valor en la escala visual analógica (VAS) < 5 mm en la escala de 100-mm.
- La presencia de vómitos se definió como al menos un episodio de emesis.
- Se consideró que un paciente había presentado náuseas agudas o vómitos aguda si presentó náuseas (VAS ≥ 5 mm) o al menos un episodio de vómito, durante las primeras 24 horas después de la quimioterapia.
- Se consideró que un paciente había presentado náuseas tardías o vómitos tardíos si presentó náuseas (VAS ≥ 5 mm) o al menos un episodio de vómito, del día 2 al día 5 tras la quimioterapia.
- Se definió como respuesta completa global de las náuseas o los vómitos inducidos por quimioterapia como la ausencia de náuseas o vómitos tanto en la fase aguda como en la fase tardía, sin precisar medicación de rescate en el periodo de estudio de 5 días tras la QT, según lo reportado en el diario del paciente.

5. Análisis estadístico

El principal objetivo de esta parte del estudio es evaluar la precisión con la que los profesionales sanitarios estiman el control de la emesis inducida por

quimioterapia tras adaptar los protocolos de tratamiento antiemético en su práctica clínica diaria.

Las estimaciones realizadas por los profesionales sanitarios de la respuesta completa de la emesis (náuseas y vómitos) inducida por quimioterapia aguda, tardía y global se compararon con los resultados reales obtenidos en los pacientes obtenidos previamente.

Los intervalos de confianza para la media de las tasas estimadas de control de náuseas y vómitos globales, agudos y retardados se calcularon utilizando el método exacto de Fisher. Las medianas estimadas por los profesionales sanitarios de las tasas de control de náuseas y vómitos agudos y retardados se compararon con las medianas obtenidas con los pacientes con un intervalo de confianza del 95%.

El software empleado en todo el análisis fue el SPSS (V 14,0).

RESULTADOS

RESULTADOS

Análisis del impacto de adaptar las recomendaciones de las guías y consensos internacionales para la prevención de emesis inducida por quimioterapia a una guía de práctica clínica en la efectividad del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

1. Características de los pacientes y análisis de los factores de riesgo para la emesis inducida por quimioterapia

Se incluyeron de forma prospectiva 222 pacientes durante 6 meses, 118 pacientes en la parte 1 y 104 en la parte 2. Las características demográficas de los pacientes y los factores de riesgo emetógeno asociados al paciente o al tratamiento quimioterápico se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

	Tratamiento antiemético parte 1 (N=118)		Tratamiento antiemético parte 2 (N=104)	
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar
Edad (años)	59,98	12,66	60,08	12,41
	n	%	n	%
Sexo (varón/mujer)	71/47	60,2/39,8	71/33	68,3/31,7

	n	%	n	%
Localización tumor:				
- Pulmón	28	23,7	23	22,3
- Mama	13	11,0	7	6,8
- Colorrectal	12	10,2	15	14,6
- Cabeza y cuello	12	10,2	17	16,5
- Linfoma	7	5,9	2	1,9
- Ovario	6	5,1	5	4,9
- Esófago	6	5,1	4	3,9
- Vejiga	5	4,2	11	10,7
- Gástrico	5	4,2	6	5,8
- Sarcoma	4	3,9	4	3,9
- Próstata	4	3,9	2	1,9
- Testicular	3	2,5	2	1,9
- Adenocarcinoma origen desconocido	3	2,5	0	0
- Mesotelioma	3	2,5	0	0
- Osteosarcoma	2	1,7	1	1,0
- Cérvix	2	1,7	1	1,0
- Páncreas	2	1,7	0	0
- PNET	1	0,8	0	0
- Pene	0	0	2	1,9
- Suprarrenal	0	0	1	1
	n	%	n	%
Estadio enfermedad				
- Localizada	49	41,5	53	51,0
- Metastásica	65	55,1	50	48,1
- Desconocido	4	3,4	1	0,9
	n	%	n	%
Consumo alcohol				
- No consumidor	23	19,5	13	12,5
- Consumidor ocasional < 7ud/semana	42	35,6	44	42,3
- Consumidor moderado 1-4 ud/día	36	30,5	35	33,7
- Gran consumidor >4 ud/día	16	13,6	12	11,5
- Desconocido	1	0,8	0	

	n	%	n	%
Tratamiento con opiáceos				
- Si	15	12,7	12	11,5
- No	103	87,3	92	88,5
	n	%	n	%
Tratamiento concomitante				
- Sin tratamiento con potencial emetógeno	73	61,9	62	59,6
- Tratamiento con potencial emetógeno	27	22,9	33	31,7
- Tratamiento con corticoides	18	15,2	9	8,7
	n	%	n	%
Consumo cannabis como uso terapéutico				
- Si	2	1,7	3	2,9
- No	116	98,3	101	97,1
	n	%	n	%
Cinetosis				
- Si	14	11,9	15	14,4
- No	104	88,1	89	85,6
	n	%	n	%
Emesis durante el embarazo (sólo mujeres, N:47/33)				
- Si	25	53,2	14	42,4
- No	22	46,8	19	57,6
	n	%	n	%
Tratamiento quimioterápico previo más emetógeno				
- No quimioterapia previo	83	70,4	93	89,4
- ≥1 altamente emetógeno	25	21,2	9	8,7
- ≥ moderadamente emetógeno	5	4,2	2	1,9
- ≥1 bajo poder emetógeno	3	2,5	0	0

- desconocido	2	1,7	0	0
	n	%	n	%
Lugar de administración del tratamiento (*)				
- Ingresado	30	25,4	48	46,2
- Ambulatorio	88	74,6	56	53,8
	n	%	n	%
Potencial emetógeno del régimen de quimioterapia				
- Altamente emetógeno con Cisplatino	50	42,4	56	53,8
- Altamente emetógeno sin Cisplatino	35	29,7	26	25
- Moderadamente emetógeno	16	13,6	13	12,5
- Bajo riesgo emetógeno	16	13,6	9	8,7
- Mínimo riesgo emetógeno	1	0,7	0	0
-				
	n	%	n	%
Objetivo del tratamiento				
- Neoadyuvante	13	11,0	16	15,4
- Adyuvante	28	23,8	32	30,7
- Metastásico	64	54,2	50	48,1
- Radical	13	11,0	6	5,8

La mediana de edad fue de unos 60 años en ambos grupos. El porcentaje de mujeres en la parte 2 del estudio fue menor, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por tumores, potencial emetógeno del tratamiento quimioterápico u otros factores de riesgo para la emesis inducida por quimioterapia entre la parte 1 y la parte 2 del estudio.

En relación al lugar de administración del tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: el porcentaje de pacientes que recibió el tratamiento ambulatorio fue significativamente superior en la parte 1: 74,6% vs 53,8% ($p < 0,01$).

En la tabla 7 se muestra el análisis de los principales factores de riesgo asociados a la respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia. Para este análisis se han agrupado los pacientes de los dos grupos del estudio (N: 222)

Tabla 7: Factores de riesgo asociados a la respuesta completa global (* $p < 0,05$).

Factores de riesgo asociados a la respuesta completa global	Respuesta completa %	No respuesta completa %
Sexo		
- Hombres	64,9*	35,1
- Mujeres	47,9	52,3
Lugar de administración		
- Hospital de día (Ambulatorio)	56,3	43,7
- Ingresado	64	36
Tratamientos quimioterápicos previos		
- Ninguno	58,3	41,7
- ≥ 1 tratamientos altamente emetógenos	57,1	42,9
- ≥ 1 tratamientos moderadamente emetógenos	60	40
Tratamiento concomitante		
- Ninguno o sin riesgo emetógeno	58,7	41,3
- Tratamiento concomitante con riesgo	54,5	45,5

emetógeno - Tratamiento concomitante con corticoides	65,2	34,8
Tratamiento opiáceos - Si tratamiento con opiáceos - No tratamiento con opiáceos	47,4 59,9	52,6 40,1
Consumo alcohol - No consumidor - Consumidor ocasional < 7ud/semana - Consumidor moderado 1-4 ud/día - Gran consumidor >4 ud/día	60,7 49,3 66,7 63,2	39,3 50,7 33,3 36,8
Cinetosis - Si - No	55 59	45 41
Emesis gravídica - Si - No	48,5 46,7	51,5 53,5
Potencial emetógeno del régimen de quimioterapia - Altamente emetógeno con Cisplatino - Altamente emetógeno sin Cisplatino - Moderadamente emetógeno - Bajo/Mínimo riesgo emetógeno	61,3 52,5 41,4 69,2	38,7 47,5 58,6 30,8

Las náuseas y los vómitos suelen ser más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Este hallazgo también se objetivó en nuestro estudio: globalmente, las mujeres presentaron una respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia del 47,7% mientras que en los hombres la respuesta

completa global de la emesis inducida por quimioterapia fue del 64,8%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Posteriormente se analizaron todos los factores de riesgo anteriormente presentados en la tabla 7 (sexo, tratamiento quimioterápico previo, lugar de administración, tratamiento concomitante, tratamiento con opioides, consumo de alcohol, cinetosis, emesis gravídica), considerados factores que pueden condicionar una respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia. Para ello, y con objetivo de compensar la posible existencia de sesgos, se utilizó un análisis multivariante mediante modelos de regresión logística. Los resultados de este análisis mostraron que el único factor que influía en la respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia era el potencial emetógeno de la quimioterapia.

Estos hallazgos no nos permiten poder desarrollar un algoritmo para predecir el riesgo de presentar emesis inducida por quimioterapia a partir de los factores de riesgo del paciente, ya que el único factor que demostró influir en el respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia fue el potencial emetógeno de la quimioterapia.

2. Análisis de las pautas antieméticas utilizadas

En la tabla 8 se muestran las pautas de tratamiento antiemético prescritas para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia en cada parte del estudio.

Tabla 8: pautas de tratamiento antiemético prescritas para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia en cada parte del estudio

	Tratamiento antiemético parte 1 (N=118)		Tratamiento antiemético parte 2 (N=104)	
	n	%	n	%
Profilaxis antiemética aguda				
Ninguna	1	0,8	2	1,9
Ondansetrón 24-32 mg + dexametasona 20 mg	2	1,7	0	0,0
Ondansetrón 24-32 mg + dexametasona 12 mg	1	0,8	0	0,0
Ondansetrón 24-32 mg + dexametasona 1-8 mg	4	3,4	0	0,0
Ondansetrón 8-16 mg + dexametasona 12-16 mg	15	12,7	0	0,0
Ondansetrón 8-16 mg + dexametasona 20 mg	9	7,6	0	0,0
Ondansetrón 8-16 mg + dexametasona 1-8 mg	3	2,5	0	0,0
Ondansetrón 1-16 mg	3	2,5	0	0,0
Granisetron 3 mg + dexametasona 20 mg	31	26,3	0	0,0
Granisetron 3 mg + dexametasona 12-16 mg	15	12,7	0	0,0
Granisetron 3 mg + dexametasona 1-10 mg	17	14,4	0	0,0
Granisetron 3 mg	4	3,4	0	0,0
Ondansetrón + dexametasona + metoclopramida	1	0,8	0	0,0
Ondansetrón 16 mg + prednisona 50 mg	3	2,5	0	0,0
Granisetron 3 mg + prednisona 50 mg	3	2,5	0	0,0
Metoclopramida 10 mg/8 h	1	0,8	0	0,0
Dexametasona 8 mg oral	0	0,0	3	2,9
Granisetron 1 mg	1	0,8	2	1,9
Aprepitant + dexametasona 12 mg + granisetron 1 mg	0	0,0	51	49,0
Granisetron 1 mg + dexametasona 20 mg	2	1,7	27	26,0
Granisetron 1 mg + dexametasona 12 mg	1	0,8	17	16,3
Granisetron 1 mg/12 h oral	1	0,8	1	1,0
Dexametasona 4 mg	0	0,0	1	1,0
Profilaxis antiemética tardía				
Ninguna	55	47,4	7	6,7
Ondansetrón 24-32 mg	2	1,7	0	0,0
Ondansetrón 24-32 mg + dexametasona 1-8 mg	5	4,3	0	0,0
Ondansetrón 8-16 mg + dexametasona 12 mg	4	3,4	0	0,0
Ondansetrón 8-16 mg + dexametasona 1-8 mg	8	6,9	0	0,0
Ondansetrón 1-16 mg	6	5,2	1	1,0
dexametasona + ondansetrón + metoclopramida	2	1,7	0	0,0
dexametasona + granisetron + metoclopramida	1	0,9	0	0,0
dexametasona + metoclopramida	7	6,0	1	1,0
Ondansetrón + metoclopramida	1	0,9	0	0,0
Granisetron 3 mg + dexametasona 1-10 mg	1	0,9	0	0,0

Granisetron 1 mg oral	2	1,7	0	0,0
Metoclopramida 10 mg/8 h oral/ev 2 días	3	2,6	1	1,0
Metoclopramida 10 mg/8 h	2	1,7	0	0,0
Dexametasona 8 mg oral 2 días	17	14,6	0	0,0
Aprepitant 80 mg 2 d + dexametasona 8 mg 3 días	0	0,0	48	46,2
Granisetron 1mg/12 h +dexametasona 8 mg 2 días	0	0,0	26	25,0
Granisetron 1 mg/12 h oral 2 días	0	0,0	20	19,2
Medicación rescate				
Ninguna	81	69,8	61	58,7
Granisetron 1 mg/12 h oral	0	0,0	4	3,8
Ondansetrón 24-32 mg	1	0,9	1	1,0
Metoclopramida 10 mg/8 h oral	19	16,4	34	32,7
Metoclopramida 20 mg/6 h oral	1	0,9	0	0,0
Granisetron 1 mg oral	1	0,9	1	1,0
Ondansetrón 1-16 mg	5	4,3	0	0,0
Dexametasona + ondansetrón + metoclopramida	1	0,9	0	0,0
Dexametasona + metoclopramida	2	1,7	0	0,0
Ondansetrón + metoclopramida	5	4,3	1	1,0
Granisetron + metoclopramida	0	0,0	2	1,9

Como puede observarse en la tabla 8, los esquemas de tratamiento utilizados para profilaxis antiemética en la parte 2 del estudio se simplificó notablemente respecto a la parte 1: en la parte 1 se utilizaron, incluida “ninguna profilaxis antiemética”, 20 esquemas para la prevención de la fase aguda y 15 esquemas para la fase tardía. En la parte 2 del estudio se utilizaron 8 esquemas para la fase aguda y 7 esquemas para la fase tardía. Esta simplificación favorece claramente la adhesión a la guía de práctica clínica implantada en la parte 2 del estudio. Además, también se observó un incremento en la prescripción de la profilaxis antiemética en la parte 2 del estudio, especialmente para la prevención de la emesis tardía (Figuras 1 y 2): un 47,4% de los pacientes no recibió ninguna profilaxis para la emesis tardía en la parte 1 del estudio frente un 6,7% de los pacientes en la parte 2 del estudio. También se observó una reducción en la necesidad de utilizar medicación de rescate en la parte 2 del estudio (57,8%) respecto a la parte 1 del estudio (69,8%).

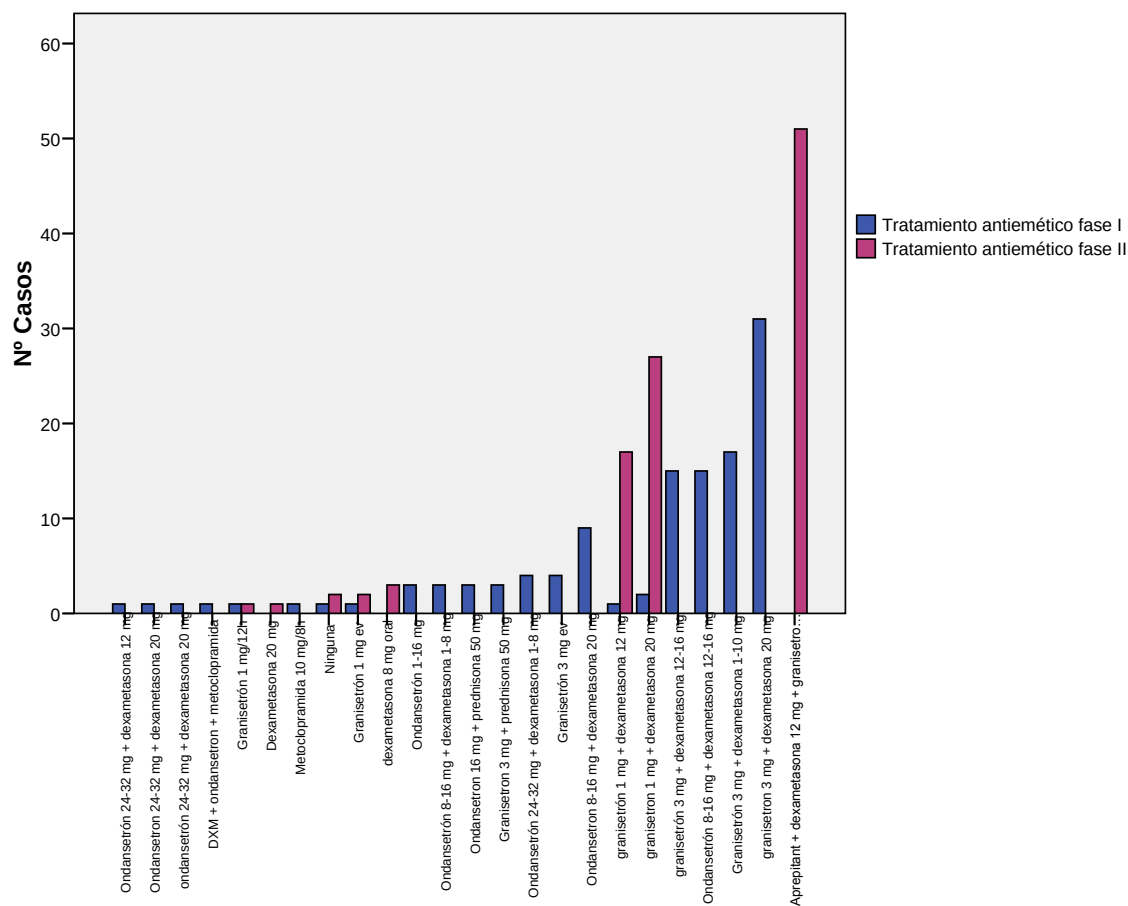


Figura 1: Profilaxis antiemética aguda según grupo de tratamiento.

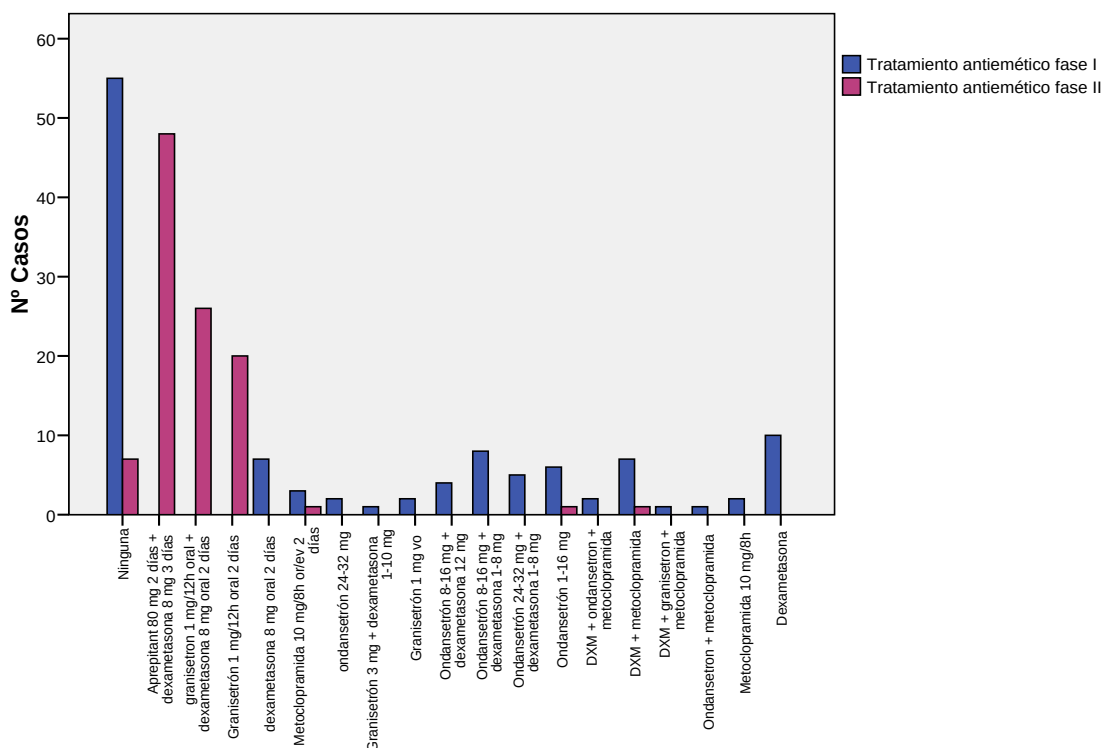


Figura 2: Profilaxis antiemética tardía según grupo de tratamiento.

3. Análisis de la efectividad antiemética

De los 222 pacientes incluidos, 176 (78,2%), completaron todas las visitas del estudio y, por lo tanto, fueron evaluables para la eficacia: 98 pacientes en la parte 1 del estudio y 78 pacientes en la parte 2 del estudio.

En el análisis de la respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia se observó una tendencia a una mayor respuesta completa

global en la parte 2 el estudio respecto a la parte 1 del estudio (66,7% vs. 52,0%), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 9, Figura 3). No se observaron diferencias en términos de respuesta completa aguda entre las 2 partes del estudio (75% en la parte 1 vs 78,7% en la parte 2 del estudio). Por el contrario, los pacientes que recibieron el tratamiento antiemético según la guía de práctica clínica implantada en la parte 2 consiguieron una tasa de respuesta completa tardía significativamente superior que los pacientes de la parte 1 del estudio (74,3% en la parte 2 vs 55,9% en la parte 1, $p < 0.05$).

Tabla 9: respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia, aguda y tardía (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$).

	Tratamiento antiemético parte 1 (%)	Tratamiento antiemético parte 2 (%)
Respuesta completa global (días 1-5)	52,0	66,7
• RC altamente emetógeno con Cisplatino	47,6	73,3*
• RC altamente emetógeno sin Cisplatino	59,3	47,1
• RC moderadamente emetógeno	35,7	55,6
• RC bajo y mínimo riesgo emetógeno	66,7	85,7
Respuesta completa aguda (día 1)	75,0	78,7
• RC altamente emetógeno con	71,4	85,7

Cisplatino		
• RC altamente emetógeno sin Cisplatino	73,1	68,8
• RC moderadamente emetógeno	84,6	66,7
• RC bajo y mínimo riesgo emetógeno	73,1	68,8
Respuesta completa tardía (días 2 al 5)	55,9	74,3*
• RC altamente emetógeno con Cisplatino	47,5	85,7**
• RC altamente emetógeno sin Cisplatino	64,0	53,3
• RC moderadamente emetógeno	46,2	55,6
• RC bajo y mínimo riesgo emetógeno	73,3	75,5

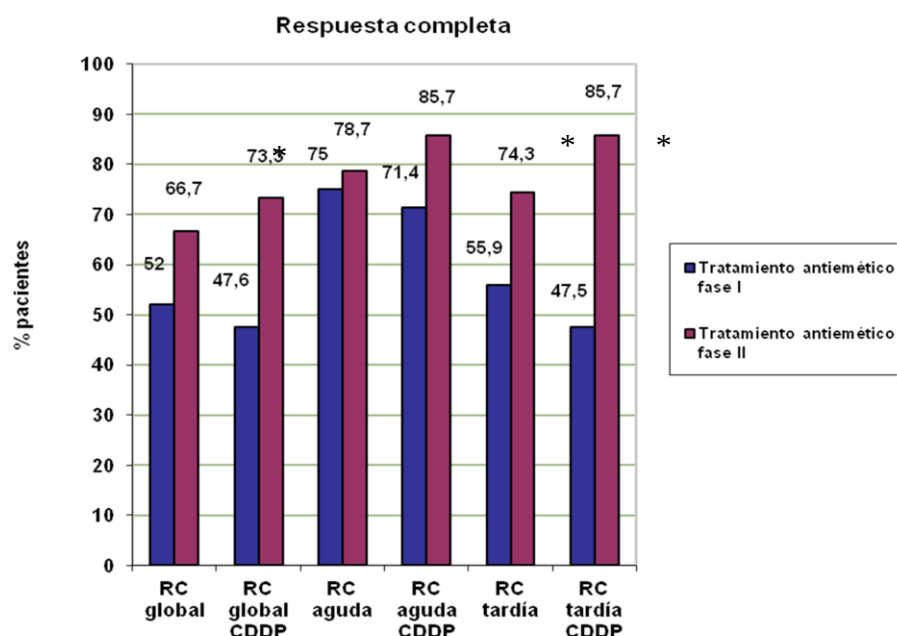


Figura 3: respuesta completa (RC) de la emesis inducida por quimioterapia global, aguda y tardía (*p<0,05).

El análisis de la respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia según el potencial emetógeno de los esquemas de quimioterapia administrados mostró que los pacientes tratados con cisplatino alcanzaban una tasa de respuesta completa global significativamente superior en la parte 2 del estudio respecto a la parte 1 del estudio (73,3% parte 1 vs. 47,6% parte 2, $p < 0,05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de respuesta completa global entre las dos partes del estudio para los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino, moderadamente emetógena o bajamente emetógena. Referente a la fase aguda, en el grupo de pacientes tratado con quimioterapia altamente emetógena con cisplatino se observó una tendencia a un mayor beneficio en la respuesta completa de la emesis inducida por quimioterapia aguda en la parte 2 frente a la parte 1 del estudio (71,4% parte 1 vs 85,7% parte 2), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observaron diferencias en términos de respuesta completa tardía entre las dos partes del estudio para los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino, moderadamente emetógena o bajamente emetógena.

Por lo que refiere a la fase tardía de la emesis inducida por quimioterapia, en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena con cisplatino se observó una tasa de respuesta completa de la emesis tardía significativamente superior en los pacientes que recibían el tratamiento antiemético según la guía de práctica clínica: respuesta completa tardía en la parte 1 fue del 47,5% vs una tasa de respuesta completa en la parte 2 del 85,7% ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de respuesta completa tardía entre las dos partes del estudio para

los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino, moderadamente emetógena o bajamente emetógena.

En la tabla 10 y en la figura 4 se muestran los resultados del control de las náuseas y vómitos agudos y tardíos según el potencial emetógeno de los esquemas de quimioterapia.

Tabla 10: Control vómitos y náuseas agudos y tardíos global y según potencial emetógeno (* $p<0,05$ ** $p<0,001$).

	Tratamiento antiemético parte 1 (%)	Tratamiento antiemético parte 2 (%)
No vómitos agudos	88,4	98,6*
Altamente emetógeno CDDP	90,2	97,6
Altamente emetógeno sin CDDP	80,0	100
Moderadamente emetógeno	100	100
Bajo y mínimo riesgo emetógeno	87,5	100
No vómitos tardíos	66,7	83,8*
Altamente emetógeno CDDP	60,0	92,9**
Altamente emetógeno sin CDDP	72,0	60,0
Moderadamente emetógeno	61,5	77,8
Bajo y mínimo riesgo emetógeno	93,3	75,0
No náuseas agudas	79,8	81,1
Altamente emetógeno CDDP	73,2	85,7
Altamente emetógeno sin	80,0	73,3

CDDP		
Moderadamente emetógeno	84,6	77,8
Bajo y mínimo riesgo emetógeno	80,0	87,5
No náuseas tardías	58,5	77,0 [*]
Altamente emetógeno CDDP	53,7	85,7 ^{**}
Altamente emetógeno sin CDDP	64,0	53,3
Moderadamente emetógeno	46,2	66,7
Bajo y mínimo riesgo emetógeno	73,3	87,5

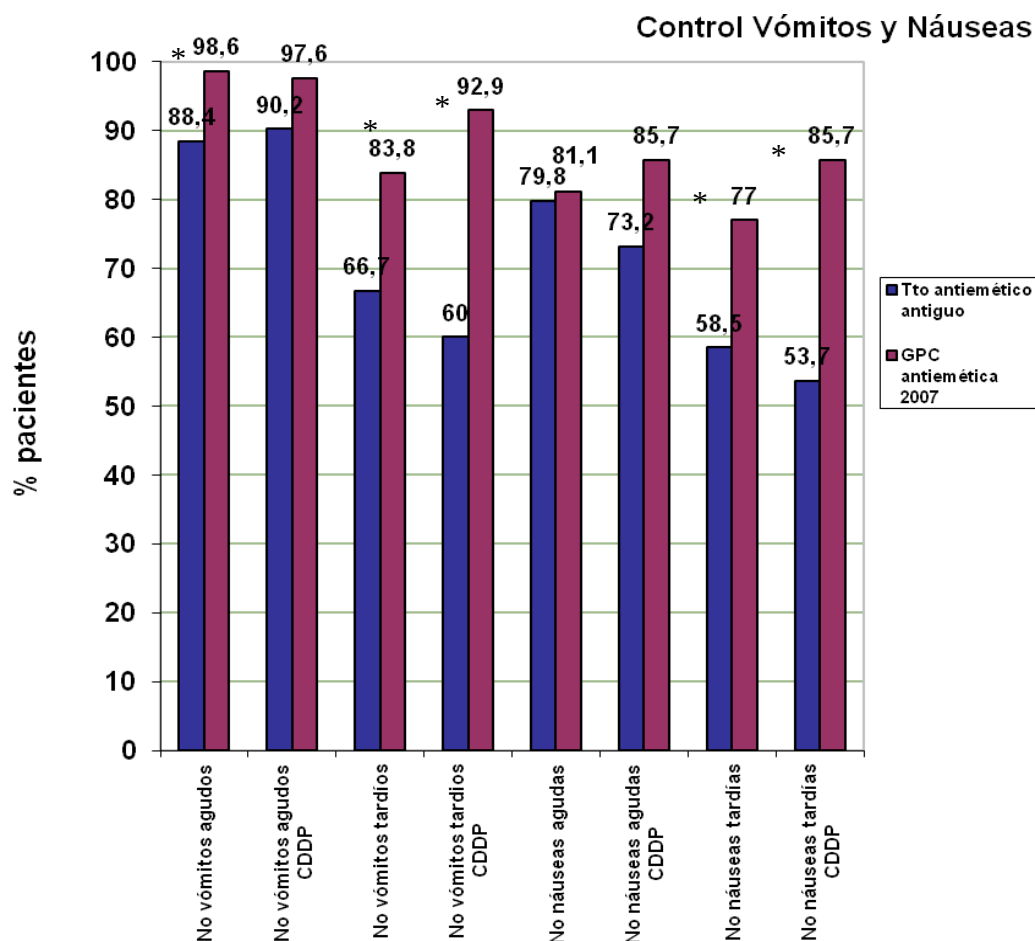


Figura 4: Control vómitos y náuseas agudos y tardíos (* $p < 0,05$).

El control de los vómitos agudos (tabla 10 y figura 4) fue significativamente superior en el grupo de tratamiento de la parte 2 (88,4% parte 1 vs 98,6% parte 2, $p < 0,05$), manteniéndose esta superioridad significativa para el control de los vómitos tardíos (66,7% vs. 83,8%, $p < 0,05$). No se observaron diferencias en el control de las náuseas agudas entre las dos partes del estudio (79,8% parte 1 vs 81,1% parte 2). No obstante, sí se observó una mejoría significativa en el control de las náuseas tardías en la parte 2 del estudio (58,5% vs 77%, $p < 0,05$).

En el grupo de pacientes tratados con cisplatino en la parte 2 del estudio se observó un beneficio significativo en el control de las náuseas tardías (60% vs 92,9%, $p<0.05$) y de las náuseas tardías (53,7% vs 85,7%, $p<0.05$). No se observaron diferencias significativas en el control de las náuseas y vómitos en la fase aguda entre ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el control de las náuseas o vómitos en la fase aguda o en la fase tardía de respuesta completa global entre las dos partes del estudio para los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino, moderadamente emetógena o bajamente emetógena.

4. Análisis de la Calidad de vida del paciente medida con el cuestionario FLIE (*Functional Living Index Emesis*)

La puntuación total se calculó sumando las respuestas a los 18 ítems, y el resultado oscila entre el 18 de a la 126. A mayor puntuación, mejores resultados de calidad de vida describe el paciente e implica que la emesis inducida por quimioterapia impacta en menor medida sobre la vida diaria paciente. Una puntuación total del cuestionario FLIE de 108 o superior se considera como “ningún impacto o mínimo impacto de la emesis inducida por quimioterapia en la vida diaria del paciente”. En nuestro estudio 159 pacientes completaron el cuestionario FLIE, y se observó una tendencia a un menor impacto de la emesis inducida por quimioterapia en la calidad de vida del paciente en la parte 2 del estudio, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa: 63,3% en la parte 1 frente a un 71% en la parte 2 (Figura 5). Esta misma tendencia se observó en el grupo de pacientes tratados

con quimioterapia altamente emetógena con cisplatino: 57,9% en la parte 1 frente a un 76,3% en la parte 2.

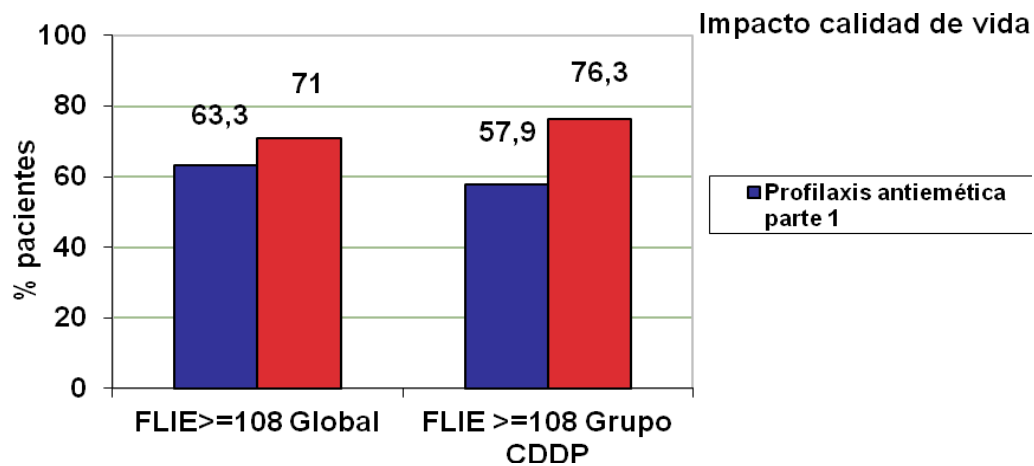


Figura 5: Calidad de vida del paciente medida con el cuestionario FLIE según grupo de profilaxis antiemética.

Además, los pacientes que consiguieron una respuesta completa global obtuvieron una buena puntuación en el cuestionario FLIE (≥ 108) significativamente superior que los que no obtuvieron una respuesta completa global (91.2% vs 77.2%, $p < 0.05$), independientemente de la pauta antiemética utilizada.

5. Análisis de los efectos adversos derivados del tratamiento antiemético

El análisis de los efectos adversos secundarios a los tratamientos antieméticos mostró que los pacientes que recibieron la profilaxis antiemética de la parte 2 presentaron un menor número de efectos adversos que los pacientes tratados en la parte 1. La mediana de efectos adversos por paciente en la parte 1 fue de 4 (0-9) y la mediana en la parte 2 fue a 3 (0-8).

Es importante destacar que en algunos efectos adversos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas partes del estudio. Se observaron diferencias significativas a favor de la profilaxis antiemética de la parte 2 para la diarrea (un 51% en la parte 1 vs un 32,5% en la parte 2, $p<0,05$), la retención urinaria (un 27,6% en la parte 1 vs un 12,5% en la parte 2, $p<0,05$) y la toxicidad neurológica en forma parestesias (un 26,5% en la parte 1 vs un 12,5% en la parte 2, $p<0,05$) (Tabla 11).

Tabla 11: Efectos adversos según grupo de tratamiento (* $p<0,05$).

	Tratamiento antiemético parte 1		Tratamiento antiemético parte 2	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
Efectos adversos	4	0-9	3	0-8
	Efectos adversos			
	%		%	

Ningún efecto adverso	18,5	26,4
Cefalea	46,9	42,5
Estreñimiento	60,2	56,3
Diarrea	51,0	32,5*
Fatiga/astenia	87,8	80,0
Fiebre	27,6	18,8
Retención urinaria	27,6	12,5*
Prurito	37,8	26,3
Hipo	1,0	6,3
Toxicidad Neurológica: parestesias	26,5	12,5*
Mareo/vértigo	10,2	7,5
Otros efectos adversos	66,3	48,8*

Estudio de percepción de la emesis inducida por quimioterapia por los médicos y enfermeras en su práctica clínica diaria tras adaptar las guías de tratamiento antiemético.

1. Predicción del control de la emesis inducida por quimioterapia por los profesionales sanitarios.

A modo de recordatorio, en la tabla 12 se resume el control de las náuseas y vómitos según el potencial emetógeno de los esquemas de quimioterapia observados en los pacientes en la parte 2 del estudio (media e intervalo de confianza). La respuesta completa global de la emesis inducida por quimioterapia en la parte 2 el estudio fue del 66,7%, un 81,1% de los pacientes obtuvo una respuesta completa de las náuseas agudas mientras que un 98,6% de los pacientes consiguió una respuesta completa de los vómitos agudos. Además, un 77% de los pacientes obtuvo una respuesta completa de las náuseas tardías y un 83,8% una respuesta completa de los vómitos tardíos.

Tabla 12. Respuesta completa de la emesis inducida por quimioterapia observada en la parte 2 del estudio (mediana e intervalo de confianza).

RESPUESTA COMPLETA	Media (%)	95% IC
Altamente emetógena CDDP		
- Global	73,33	60,41-86,25
- Náuseas agudas	85,71	75,13 – 96,3
- Náuseas tardías	85,71	75,13 – 96,3
- Vómitos agudos	97,62	87,4 – 99,9
- Vómitos tardíos	92,86	80,5 – 98,5
Altamente emetógena sin CDDP		
- Global	47,06	23,33-70,79
- Náuseas agudas	73,3	50,95 – 95,71
- Náuseas tardías	55,3	26,6 – 78,7
- Vómitos agudos	100	78,2 – 100
- Vómitos tardíos	60,0	32,3 – 87,3
Moderadamente emetógena		
- Global	55,56	23,09-88,02
- Náuseas agudas	77,78	40,0 – 97,2
- Náuseas tardías	66,67	29,9 – 92,5
- Vómitos agudos	100	66,4 - 100
- Vómitos tardíos	77,78	40,0 – 97,2

Un total de 29 profesionales sanitarios completaron los cuestionarios: 13 oncólogos médicos y 16 enfermeras del servicio de oncología médica. El cuestionario recogía la predicción de la respuesta completa aguda y tardía de la emesis inducida por quimioterapia para quimioterapia altamente emetógena con cisplatino, quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino y quimioterapia moderadamente emetógena. En la tabla 13 se muestran los resultados de las predicciones de la emesis inducida por quimioterapia de los profesionales (mediana e intervalo de confianza).

Tabla 13. Predicción de la respuesta completa aguda y tardía de la emesis inducida por quimioterapia por los profesionales sanitarios.

	Oncólogos Médicos (N: 13) Mediana (95%CI)	Enfermeras (N:16) Mediana (95%CI)	Oncólogos + enfermeras (N:29) Mediana (95%CI)
Altamente emetógena CDDP			
Náuseas agudas	78.75 (70.54-86.96)	94.13 (90.89-97.36)	87.54(82.49-92.58)
Náuseas tardías	82.08 (77.99-86.16)	82.75 (73.33-92.30)	82.50 (76.93-88.07)
Vómitos agudos	84.17 (80.53-87.80)	95.38 (92.01-98.74)	90.57 (87.20-93.94)
Vómitos tardíos	87.50 (83.74-91.26)	89.38 (83.59-95.16)	88.57 (84.93-92.22)
Altamente emetógena sin CDDP			
Náuseas agudas	79.85 (72.22-87.48)	91.13 (88.47-93.78)	86.07 (81.70-90.44)

Náuseas tardías	84.23 (79.29-89.17)	88.38 (83.68-93.07)	86.52 (83.5-89.99)
Vómitos agudos	86.54 (83.96-89.11)	94.00 (90.15-97.85)	91.00 (88.25-93.75)
Vómitos tardíos	89.46 (86.19-92.74)	92.00 (88.20-95.80)	90.85 (88.12-93.58)
Moderadamente emetógena			
Náuseas agudas	91 (87.41-94.59)	95.25 (93.35-97.15)	93.43 (91.38-95.47)
Náuseas tardías	92.75 (88.58-96.92)	95.56 (93.58-97.54)	94.36 (92.19-96.53)
Vómitos agudos	93.33 (90.30-96.37)	98.81 (97.95-99.67)	96.46 (94.72-98.21)
Vómitos tardíos	94.83 (91.50-98.17)	97.25 (95.26-99.24)	96.21 (94.35-98.08)

2. Evaluación de la percepción del control de la emesis inducida por quimioterapia por los profesionales sanitarios.

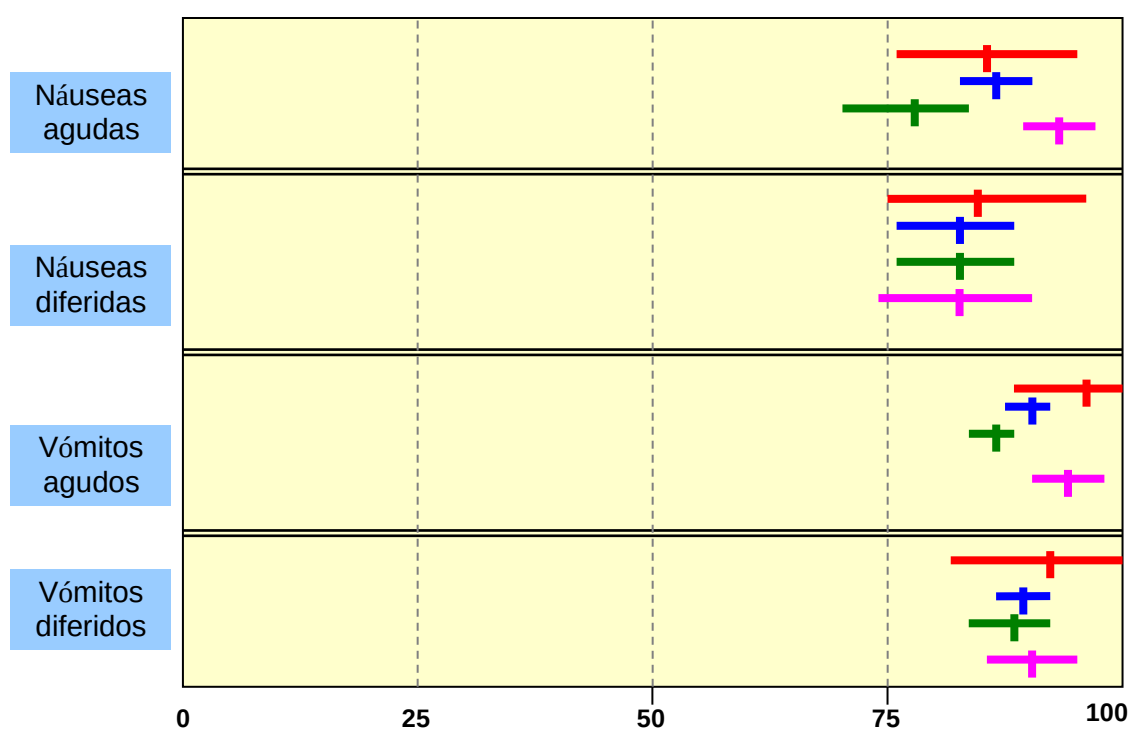
2.1. Estimación del control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena con cisplatino.

La predicción de los profesionales sanitarios de la respuesta completa de las náuseas agudas y tardías inducida por quimioterapia altamente emetógena con cisplatino fue globalmente bastante precisa. Sin embargo, la predicción de los oncólogos médicos de control de las náuseas agudas estuvo infraestimada, si bien estaba dentro de los intervalos de confianza de las tasas de control observadas en los pacientes de la parte 2 del estudio (Tabla 13 y Figura 6).

La predicción de los oncólogos médicos de la respuesta completa de los vómitos agudos tras la quimioterapia altamente emetógena con cisplatino

estuvo infraestimada: la mediana de la tasa estimada de control de los vómitos agudos se situó por debajo del límite inferior del intervalo de confianza de la tasa de respuesta completa de los vómitos agudos observada en los pacientes. Contrariamente, las predicciones de la tasa de control de los vómitos agudos realizadas por las enfermeras de oncología fue bastante precisa: la tasa de control de los vómitos agudos observada fue de 97.62% (95%CI, 87.4-99.9), la predicción del control realizado por los oncólogos médicos fue del 84.17% (95%CI, 80.53-87.8) y la predicción de la enfermeras fue del 95.38 (95% CI, 92.01-98.74). La predicción de la respuesta completa de la emesis tardía fue bastante parecida a la observada en los pacientes de la parte 2 del estudio tratados con quimioterapia altamente emetógena con cisplatino, tanto la predicción global como la realizada por enfermeras de oncología y oncólogos médicos por separado.

Figura 6. Comparación de la estimación de los oncólogos (verde), enfermeras (rosa) y global (médicos/enfermeras) (azul) de la tasa de control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena con Cisplatino con la observada en los pacientes (rojo). Se muestra la media y el intervalo de confianza del 95%.

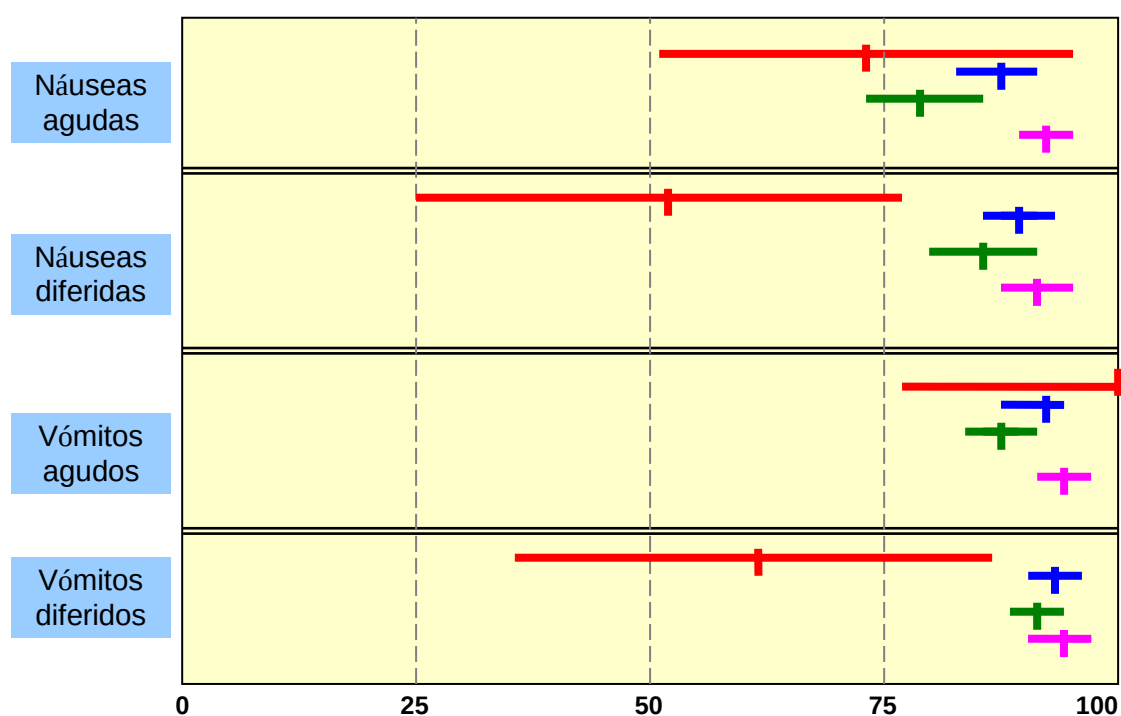


2.2. Estimación del control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino.

La predicción del control de las náuseas y vómitos agudos realizada por los oncólogos médicos y las enfermeras de oncología tras la quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino fue bastante precisa para la fase aguda, si bien la mayoría de las predicciones de las enfermeras para las náuseas agudas se situaba por encima del límite alto del intervalo de confianza de la incidencia observada en los pacientes de la parte 2 del estudio tratados con quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino.

En cambio, la tasa de control de las náuseas y vómitos tardíos se sobrestimó por los oncólogos médicos y, especialmente, por las enfermeras de oncología (Tabla 13 y figura 7): la predicción global de la tasa de control de las náuseas tardías fue del 86.52% (95% CI, 83.5–89.99%), mientras que la tasa de control de las náuseas tardías observada en los pacientes de la parte 2 del estudio fue del 55.3% (95% CI, 26.6-78.7%), y la predicción global de la tasa de control de los vómitos tardíos fue del 90.85% (95% CI, 88.12-93.58%), mientras que la tasa de control observada en los pacientes de la parte 2 del estudio fue del 60% (95% CI, 32.3-87.3%).

Figura 7. Comparación de la estimación de los oncólogos (verde), enfermeras (rosa) y global (médicos/enfermeras) (azul) de la tasa de control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino con la observada en los pacientes (rojo). Se muestra la media y el intervalo de confianza del 95%.

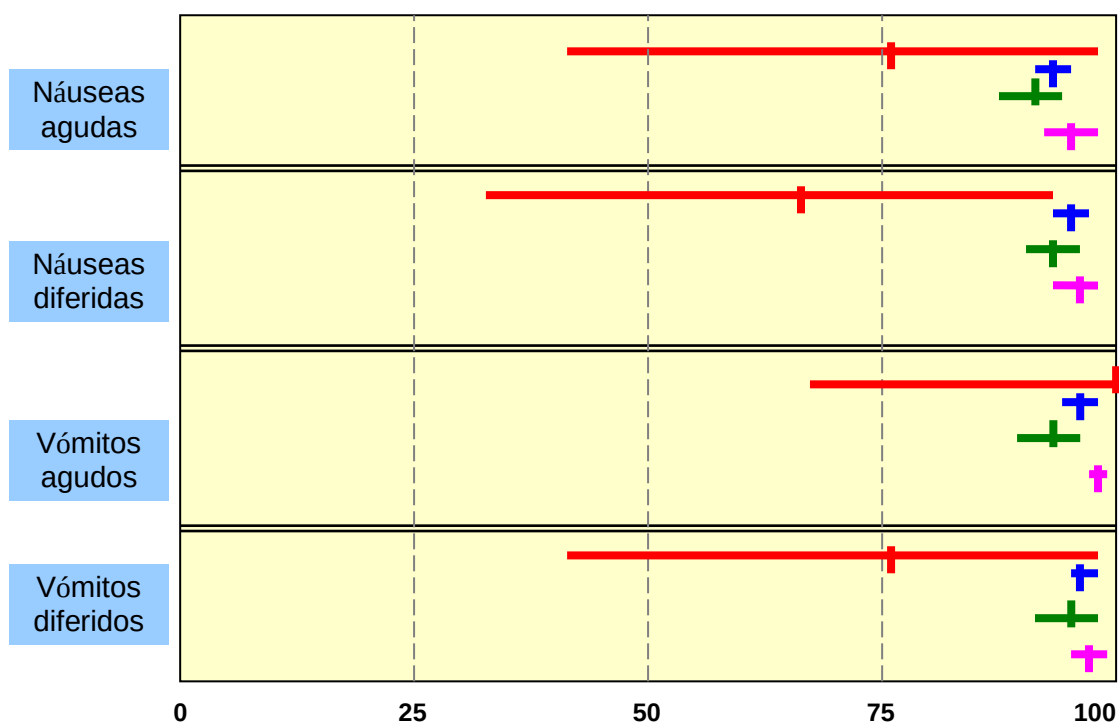


2.3. Estimación del control de la emesis inducida por quimioterapia moderadamente emetógena.

Es importante comentar que el número de pacientes que recibieron quimioterapia moderadamente emetógena en la parte 2 del estudio fue bajo (13 pacientes), y es por este motivo que hemos obtenido un gran intervalo de confianza en la incidencia observada para todos los ítems.

Observamos que la predicción del control de las náuseas agudas y tardías y de los vómitos tardíos estaba sobrestimado tanto por las enfermeras como por los oncólogos médicos, especialmente la predicción de las enfermeras del control de las náuseas tardías (tabla 13 y figura 8). En cambio, la predicción de los profesionales sanitarios del control de los vómitos agudos fue bastante exacta.

Figura 8. Comparación de la estimación de los oncólogos (verde), enfermeras (rosa) y global (médicos/enfermeras) (azul) de la tasa de control de la emesis inducida por quimioterapia moderadamente emetógena con la observada en los pacientes (rojo). Se muestra la media y el intervalo de confianza del 95%.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La emesis inducida por la quimioterapia es uno de los efectos secundarios que más afectan a la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamientos oncológicos. Además, las complicaciones derivadas de la emesis inducida por quimioterapia pueden en ocasiones obligar a modificar los tratamientos de quimioterapia. Dadas las consecuencias de un mal control de la emesis inducida por quimioterapia, es fundamental un tratamiento preventivo eficaz des del primer ciclo de tratamiento [1].

Se han identificado varios factores de riesgo para presentar emesis inducida por quimioterapia. El factor más importante es el potencial emetógeno del tratamiento de quimioterapia, pero también existen factores dependientes del paciente entre los que destacan la edad, sexo, antecedentes de mareos (*"motion sickness"* o emesis gravídica). Con el objetivo de ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de presentar emesis inducida por quimioterapia se han diseñado varios modelos para predecir el riesgo de emesis en los pacientes que van a recibir quimioterapia [17] y, por lo tanto, optimizar el tratamiento de una manera proactiva [16, 18]. Desafortunadamente ninguno de ellos ha demostrado ser válido, por lo que debemos seguir prescribiendo el tratamiento antiemético según el potencial emetógeno de cada tratamiento [19, 20].

En los últimos años la prevención de la emesis inducida por quimioterapia ha mejorado significativamente gracias a la incorporación de los antagonistas de los receptores NK1 y antagonistas del receptor 5-HT3 de vida media larga [36,

37, 48, 50]. Pese a estos avances, la presencia de náuseas y vómitos secundarios al tratamiento de quimioterapia continúa siendo un problema de gran importancia, principalmente porque en la práctica diaria la adhesión a las recomendaciones internacionales para el manejo de la emesis inducida por quimioterapia es baja. Uno de los principales motivos es que los profesionales sanitarios infraestiman la incidencia de la emesis inducida por quimioterapia [67-69]. Otros motivos son que los pacientes no siempre reportan la emesis diferida en las visitas médicas [70] o los factores económicos.

Existen diversas medidas que se pueden adoptar para mejorar la adhesión a las recomendaciones internacionales, como por ejemplo incluir los protocolos de tratamiento antiemético estandarizado en los esquemas de quimioterapia de los servicios de oncología médica o la revisión de las prescripciones de los protocolos tratamientos antieméticos por el servicio de farmacia e intervención en el caso de que las órdenes de antieméticos sean inadecuadas. Además, estas medidas podrían reducir la presencia de efectos adversos secundarios a los antieméticos y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo del primer trabajo consiste en evaluar la eficacia de la guía de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia adaptada según las recomendaciones internacionales. Para ello, se recogió la información de los pacientes que recibían quimioterapia en 2 partes: en la primera, los pacientes recibían el tratamiento antiemético pautado a criterio de cada médico, mientras que en la segunda parte los pacientes recibían el tratamiento antiemético recomendado en la guía de práctica clínica para la

prevención de la emesis inducida por quimioterapia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Posteriormente se compararon ambos resultados para determinar si recibir el tratamiento estandarizado según las recomendaciones internacionales era más eficaz en el control de la emesis inducida por quimioterapia.

El objetivo del segundo estudio consiste en analizar cómo los facultativos perciben el control de la emesis inducida por quimioterapia y compararlo con las cifras reales de su práctica clínica diaria. Este dato permitiría además que los profesionales sanitarios tomen consciencia de la necesidad de un tratamiento antiemético óptimo y, en consecuencia, mejorar la adhesión a las guías por parte de los profesionales.

Los dos grupos de pacientes utilizados para evaluar la eficacia de la guía para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia adaptada a las recomendaciones internacionales estaban bien balanceados a excepción de un menor porcentaje de mujeres y un mayor porcentaje de pacientes ingresados en el grupo 2. Estas diferencias podrían favorecer que los resultados del grupo 2 fueran mejores, si bien este grupo tenía como tratamiento concomitante menos fármacos con potencial emetógeno, menor porcentaje de cinetosis y de emesis gravídica. Cabe destacar que el porcentaje de cumplimiento fue alto, un 78,2% de los pacientes completaron los cuestionarios y fueron elegibles para el estudio, lo que podría sugerir el interés que este estudio había generado a los pacientes participantes. Se encontraron diferencias también en la localización del tumor, pero sin significación estadística con relación a la respuesta al tratamiento antiemético. Las patologías más prevalentes fueron las neoplasias

de pulmón, mama, colorrectal y cabeza y cuello, que a su vez son los tumores más frecuentes en nuestra práctica clínica.

El análisis de los factores de riesgo para presentar emesis inducida por quimioterapia confirmó que el sexo femenino tiene una tasa de respuesta completa global significativamente menor que el sexo masculino. También observamos que existían diferencias no significativas en los pacientes que no usaban opiáceos o que recibían corticoides como medicación concomitante, sin observar diferencias en los otros factores de riesgo conocidos tales como la cinetosis, el consumo de alcohol o la emesis durante el embarazo. Es importante recalcar que el análisis multivariado de los factores de riesgo mostró que el único factor de riesgo que influyó en la respuesta completa global fue el potencial emetógeno del esquema de quimioterapia. Estos hallazgos indican que no podemos predecir el riesgo de presentar emesis inducida por quimioterapia basándonos en los factores de riesgo del paciente y, en consecuencia, no nos permite utilizar tratamientos antieméticos menos activos en pacientes sin factores de riesgo para sufrir emesis inducida por quimioterapia. Existen varios trabajos en los que se ha desarrollado un algoritmo para predecir el riesgo de emesis, sin llegar a ninguna conclusión común. Recientemente el grupo de Ottawa desarrolló un algoritmo basado en los factores de riesgo conocidos (edad joven, quimioterapia basada en antraciclinas o cisplatino, bajo consumo de alcohol, tratamiento quimioterápico previo, emesis gravídica, emesis en los ciclos previos) y han publicado los resultados de un estudio aleatorizado que confirma que el control global de la emesis inducida por quimioterapia en pacientes es significativamente mejor cuando se utiliza un tratamiento profiláctico basado en un modelo de riesgo

emetógeno que cuando se utiliza un tratamiento antiemético a criterio de cada facultativo [75].

En nuestro estudio la colaboración entre el servicio de oncología médica y el servicio de farmacia del hospital permitió la implantación de la guía de práctica clínica para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia, simplificando la pauta de tratamiento antiemético y unificando los esquemas para profilaxis antiemética, de acuerdo con las recomendaciones de las diferentes guías y consensos antieméticos internacionales e incluyendo las pautas de tratamiento para la prevención tanto de la fase aguda como la fase diferida en los protocolos de quimioterapia. Tanto la adaptación de dichas recomendaciones internacionales, como la intervención del farmacéutico ya habían demostrado en otros estudios un mejor uso de los medicamentos antieméticos, una mayor adhesión a las guías de práctica clínica y, en consecuencia, una mejor atención de los pacientes y de los resultados obtenidos con profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia [76].

En relación a los datos de eficacia reportados en este estudio observamos que adaptar las guías de prevención de la emesis inducida por quimioterapia a las recomendaciones internacionales permitió obtener un mejor control de la emesis inducida por quimioterapia, con una tendencia a una mayor respuesta completa global. Esta mejoría en la respuesta completa se debe principalmente a una mejoría estadísticamente significativa en la respuesta completa los pacientes tratados con cisplatino, tanto global como tardía, lo que indica que la incorporación de aprepitant en los pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena con cisplatino mejora el control de la emesis,

especialmente el control de la fase tardía. De forma global se observó una mejoría significativa de la respuesta completa en la fase tardía, probablemente debido a la estandarización y aumento de prescripción de la profilaxis para la emesis retardada además de la incorporación de aprepitant para los pacientes tratados con cisplatino. En la primera parte del estudio se prescribió un tratamiento para la emesis tardía en el 45% de los pacientes, y se incluyó dexametasona en el 37% de los pacientes. En cambio, en la parte 2 del el 93.3% de los pacientes recibió profilaxis para la emesis tardía, y el 71,2% recibieron dexametasona. El tratamiento con dexametasona y los antagonistas de la NK-1 como aprepitant han demostrado un mejor control de la emesis tardía, a diferencia de los antagonistas del receptor de la serotonina como granisetron o ondansetron [7, 42], si bien palonosetron, el último antagonista del receptor de la serotonina incorporado al arsenal terapéutico de la emesis inducida por quimioterapia, también mejora el control de la emesis tardía [36]. Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes tratados con una quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino observamos una tendencia a un peor control global, agudo y tardío de la emesis tras adaptar las guías de tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia, con unas tasas de control de la emesis inducida por quimioterapia tanto global como aguda o tardía, inferiores a las obtenidas en el los pacientes tratados con cisplatino. Algunas posibles explicaciones para un mejor control de la emesis en pacientes tratados con cisplatino incluyen el uso de fármacos antieméticos más activos en este grupo, además de características de los pacientes que pueden reducir el riesgo de emesis en este grupo, como son una edad media superior a 50 años o un mayor consumo de alcohol. Estos hallazgos sugieren que los cambios realizados en las guías no parecen beneficiar a los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino, en el que se incluyen los

pacientes tratados con antraciclinas, si bien debemos tener en cuenta que se trata de una muestra pequeña y que no podemos extraer conclusiones.

Como ya se ha reportado previamente [1, 25, 77], en nuestro estudio también observamos que controlar la emesis aguda favorece el control de la emesis tardía: de los pacientes que tuvieron una respuesta completa en la fase aguda, un 80,8% la presentó también en la fase tardía, mientras que sólo el 5,4% de los que no tuvieron una respuesta completa en la fase aguda obtuvo una respuesta completa en la fase tardía. Si comparamos los datos obtenidos en el ensayo clínico con aprepitant de Warr et al [47] con los obtenidos presente estudio, observamos que la tasa de respuesta completa en los pacientes tratados con cisplatino en la parte 2 del estudio fue similar o incluso superior a la reportada en el estudio de Warr, tanto global (68% vs. 73,3%) como en la fase aguda (86 vs. 85,7%) o tardía (72 vs. 85,7%), lo que confirma la efectividad de aprepitant en este grupo de pacientes con alto riesgo de emesis inducida por quimioterapia y demuestra el beneficio de su inclusión en la guía de práctica clínica del hospital.

El control de los vómitos con las pautas antieméticas suele ser superior al control de las náuseas [78], y estos hallazgos también se confirmaron en nuestro estudio. A su vez, el control de la fase aguda fue superior al de la fase tardía, como pudimos observar en ambas partes del estudio. En el presente estudio la nueva guía de profilaxis antiemética consiguió una mejoría significativa en el control de los vómitos tanto agudos como tardíos (> 80%) lo que permitió mejorar el control de las náuseas agudas y especialmente tardías, si bien sigue existiendo un margen de mejora.

En el grupo de pacientes de la parte 2 del estudio tratados con cisplatino se observó un beneficio significativo en el control de las náuseas y los vómitos tardíos, con una mejoría no significativa en la fase aguda. Estos hallazgos sugieren que el mayor beneficio de la adición de aprepitant para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena con cisplatino está en el control de la emesis tardía, si bien aprepitant también participa en un mejor control de la fase aguda.

Gracias a la adaptación de la guía de tratamiento antiemético observamos una tendencia a una mejoría en la calidad de vida en la parte 2 del estudio según lo reportado por el paciente en el cuestionario FLIE. En concreto, en los pacientes que recibieron aprepitant como parte de la profilaxis antiemética observamos unos resultados similares a los previamente reportados en los estudios pivotaes de aprepitant (76,3 en nuestro estudio vs. 74% en el estudio de Warr) [47, 73]. Los estudios con la combinación netupitant y palonosetron también han demostrado un menor impacto en la calidad de vida de los pacientes de la emesis inducida por quimioterapia [54]

La valoración de los efectos adversos debe realizarse con prudencia, ya que éstos pueden ser causados por otra medicación concomitante como por ejemplo la quimioterapia que reciben, o deberse a la situación clínica del paciente. Teniendo en cuenta esta consideración, y conociendo la complejidad de la valoración de los efectos adversos, el presente estudio mostró que en el grupo de pacientes tratados con la nueva guía de práctica clínica el número de efectos adversos fue menor, siendo esta disminución estadísticamente significativa para algunos efectos secundarios. Esta reducción puede ser

debida al uso de la dosis mínima eficaz de granisetron o a la estandarización de la dosis de dexametasona. El porcentaje de pacientes sin ningún efecto adverso resultó ser similar al reportado en diferentes ensayos clínicos, como los de aprepitant [46-50].

Este trabajo presenta una serie de limitaciones que debemos tener en cuenta, la primera es el pequeño tamaño de la muestra que tenemos para algunos grupos de riesgo emetógeno, especialmente para la quimioterapia moderadamente emetógena. Por este motivo, y con el objetivo de documentar el control de la emesis en pacientes que reciben esquemas basados en antraciclinas, actualmente estamos realizando un estudio específico para este grupo de pacientes en los que se recogen los datos de control de la emesis inducida por quimioterapia con la profilaxis antiemética de la guía actual de nuestro servicio.

Otro punto importante a comentar es que, en nuestro estudio, la definición de respuesta completa global fue muy estricta, ya que requería la ausencia de náuseas o vómitos tanto en la fase aguda como en la fase tardía, sin precisar medicación de rescate en el periodo de estudio de 5 días tras la quimioterapia. En la mayoría de estudios la definición de respuesta completa no suele ser tan estricta y, generalmente, no se incluye la ausencia de náuseas en su definición. Este podría ser también un motivo por el que las cifras de respuesta completa global fueran ligeramente inferiores a las reportadas en la literatura.

El objetivo del segundo estudio consiste en evaluar la precisión con la que los profesionales sanitarios médicos perciben el control de la emesis inducida por quimioterapia tras adaptar las recomendaciones internacionales en su práctica clínica diaria, tanto en la fase aguda y en la fase retardada. Sus percepciones se compararon con los resultados obtenidos en la segunda parte del estudio anterior, para así poder analizar la precisión con la que los médicos y enfermeras perciben el control de la emesis inducida por quimioterapia. Varios estudios han evidenciado que los profesionales sanitarios, infraestiman la incidencia de la emesis inducida por quimioterapia, especialmente en fase retardada [67-69, 79]. A diferencia de nuestro estudio, estos estudios fueron realizados antes de la incorporación de los antagonistas de la NK-1 en la práctica diaria.

En nuestro estudio las predicciones de los profesionales sanitarios sobre el control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena con cisplatino fueron comparables a las observadas en los pacientes tanto en la fase aguda como en la fase retardada, si bien observamos una tendencia a una infraestimación en el control de la emesis aguda: la predicción del control de la emesis aguda fue del 90.57% frente a un 97.60% de control observado en los pacientes [80]. Estos hallazgos indican que hemos conseguido un mejor control de la emesis con la incorporación del aprepitant a nuestra guía de práctica clínica de lo que se percibe por los profesionales sanitarios. Sin embargo, para la quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino los profesionales sanitarios sobreestimaron el control de la emesis retardada, tanto de las náuseas como de los vómitos: la predicción del control de las náuseas retardadas fue del 86.52% frente a un control del 55.3% observado en los pacientes, y una predicción del 90.85% para la emesis retardada frente a un control del 60% observado). El control de la fase aguda fue percibido con precisión por los

profesionales sanitarios para este grupo emetógeno. A excepción del control de la emesis aguda, los profesionales sanitarios sobreestimaron el control de la emesis inducida por quimioterapia moderadamente emetógena, si bien debemos interpretar estos resultados con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra de este grupo emetógeno.

Estos hallazgos sugieren que los profesionales no son conscientes del mal control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino y moderadamente emetógena, especialmente para la fase retardada, lo que dificulta a la adhesión a las recomendaciones internacionales para la profilaxis de la emesis inducida por quimioterapia y, además, sigue existiendo el mito de un mal control de la emesis aguda con cisplatino pese a la incorporación de aprepitant en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia con cisplatino.

En los estudios de percepción del control de la emesis de Grunberg y Erazo Valle, los profesionales sanitarios también sobrestimaron el control de las náuseas y vómitos retardados [67, 68]. El estudio de Grunberg incluyó 298 pacientes, 67 recibieron quimioterapia altamente emetógena y 231 recibieron quimioterapia moderadamente emetógena), y el estudio de percepción se realizó con 13 médicos y 11 enfermeras. Los profesionales sanitarios percibieron adecuadamente el control de la fase aguda, si bien la predicción del control de la emesis retardada tras quimioterapia altamente emetógena estuvo sobrestimada, al igual que el control de las náuseas diferidas tras la quimioterapia moderadamente emetógena. En el estudio publicado por Erazo Valle se incluyeron 73 pacientes, 57 recibieron quimioterapia altamente

emetógena y 16 quimioterapia moderadamente emetógena. La percepción del control de la fase aguda de la emesis inducida por quimioterapia reportada por los profesionales sanitarios fue comparable a la observada en los pacientes que recibían quimioterapia altamente y moderadamente emetógena, del mismo modo que sucedía con la percepción del control de la fase diferida tras quimioterapia moderadamente emetógena. Por el contrario, el control de la fase retardada tras la quimioterapia altamente emetógena estaba sobrestimada por los profesionales sanitarios. Las predicciones realizadas por los profesionales sanitarios en nuestro estudio sobre el control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena con cisplatino fueron más precisas que las reportadas en los estudios de Grunberg y Erazo Valle. Estas diferencias pueden deberse a unas mejores tasas de control de la emesis en quimioterapia altamente emetógena con cisplatino en nuestros pacientes en comparación con las observadas en los otros trabajos, especialmente en el control de la fase diferida. En cambio, los profesionales sanitarios sobrestimaron el control de la fase retardada tras quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino (dobletes con carboplatino, esquema de antraciclinas y ciclofosfamida,...). Estos hallazgos sugieren que las pautas actuales para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino y moderadamente emetógena son subóptimas y deberíamos revisar los esquemas propuestos en la guía de práctica clínica. Algunas alternativas de mejora incluyen añadir un antagonista del receptor NK-1 y/o un antagonistas del receptor 5-HT₃ como palonosetron para la prevención de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino y moderadamente emetógena. Recientemente ha sido aprobado la combinación netupitant + palonosetron para la prevención de la emesis inducida por

quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino y moderadamente emetógena [54-56] .

Los autores reportaron como posibles limitaciones de sus estudios un tamaño muestral pequeño o la falta de estandarización de los protocolos de tratamiento antiemético. En nuestro estudio de percepción todos los pacientes recibieron un tratamiento antiemético según las guías de práctica clínica de nuestro centro y, en consecuencia, no tenemos el sesgo de la variabilidad del tratamiento antiemético. Por último, es importante destacar que el uso de instrumentos para reportar los acontecimientos por los propios pacientes, como por ejemplo el cuestionario FLIE, o el uso de un diario del paciente, nos han sido de gran utilidad para analizar el impacto que tiene la emesis inducida por quimioterapia en las actividades de la vida diaria del paciente o para determinar la frecuencia, severidad y duración de la emesis. Además estos instrumentos pueden ayudar a mejorar la percepción de los facultativos de la incidencia real de la emesis inducida por quimioterapia así como su impacto en la calidad de vida del paciente [71-74].

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En cuanto al análisis del impacto de adaptar las recomendaciones de las guías y consensos internacionales para la prevención de emesis inducida por quimioterapia a nuestra guía de práctica clínica en la efectividad del tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, las conclusiones del presente trabajo son:

- La implementación de una guía de práctica clínica para la prevención y el manejo de la emesis inducida por quimioterapia adaptada a las recomendaciones de las guías y consensos internacionales permitió obtener una mayor respuesta completa, siendo estadísticamente significativa en la fase tardía.
- En los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena con cisplatino presentaron los pacientes tratados con cisplatino se alcanzó una tasa de respuesta completa global significativamente superior al añadir de aprepitant al tratamiento antiemético.
- La implementación de una guía de práctica clínica para la prevención y el manejo de la emesis inducida por quimioterapia adaptada a las recomendaciones de las guías y consensos internacionales permitió que los pacientes preservaran la calidad medida en mayor medida.

- La implementación de una guía de práctica clínica para la prevención y el manejo de la emesis inducida por quimioterapia adaptada a las recomendaciones de las guías y consensos internacionales permitió reducir la frecuencia de efectos adversos derivados de los fármacos antieméticos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas para algunos de estos efectos, como la diarrea o la retención urinaria.
- Los resultados obtenidos con la implementación de una guía de práctica clínica para la prevención y el manejo de la emesis inducida por quimioterapia demuestran la necesidad de seguir trabajando en su actualización y mejora con objeto de aumentar la respuesta completa global en todos los grupos de pacientes tratados con quimioterapia, mejorando la calidad de vida y disminuyendo los posibles efectos adversos observados.

En cuanto al estudio de percepción de la emesis inducida por quimioterapia por los médicos y enfermeras en su práctica clínica diaria tras adaptar las guías de tratamiento antiemético, las conclusiones del presente trabajo son:

- Los profesionales sanitarios perciben correctamente la mejoría en el control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino al añadir de aprepitant al tratamiento antiemético.
- Los profesionales sanitarios sobrestiman el control de la emesis inducida por quimioterapia altamente emetógena sin cisplatino y moderadamente emetógena.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003;8: 187-198.
2. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5: 193-230.
3. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68: 230-236.
4. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ, Jordan CC, Kilpatrick GJ, Twissell DJ, Ward P. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology* 1996;53 Suppl 1: 102-109.
5. Andrews PL, Rapeport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1988;9: 334-341.
6. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64: 777-794.
7. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, Raftopoulos H, Grunberg SM, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad CM, Horgan KJ, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23: 2822-2830.
8. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29: 4189-4198.
9. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, Pfister DG. Recommendations for the use of

antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999;17: 2971-2994.

10. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 1993;329: 1790-1796.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, O'Connell JP, Wertheim MS, Kelsen DP. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. J Clin Oncol 1985;3: 1379-1384.
12. Oliver LC, Eisen EA, Sprince NL. A comparison of two definitions of abnormality on pulmonary outcome in epidemiologic studies. Am Rev Respir Dis 1986;133: 825-829.
13. Jordan NS, Schauer PK, Schauer A, Nightingale C, Golub G, Martin RS, Williams HM. The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis. J Clin Oncol 1985;3: 559-561.
14. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Support Care Cancer 2010;18: 1171-1177.
15. Warr DG, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. Support Care Cancer 2011;19: 807-813.
16. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, Reardon G. Identifying patients at high risk for neutropenic complications during chemotherapy for metastatic breast cancer with doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin: the development of a prediction model. Am J Clin Oncol 2008;31: 369-374.
17. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. Cancer 1989;64: 1117-1122.

18. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, Burke TA, Gu A, Roila F. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014;47: 839-848 e834.
19. Pater J, Slamet L, Zee B, Osoba D, Warr D, Rusthoven J. Inconsistency of prognostic factors for post-chemotherapy nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 1994;2: 161-166.
20. Dranitsaris G, Bouganim N, Milano C, Vandermeer L, Dent S, Wheatley-Price P, Laporte J, Oxborough KA, Clemons M. Prospective validation of a prediction tool for identifying patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Support Oncol* 2013;11: 14-21.
21. Morrow GR. Chemotherapy-related nausea and vomiting: etiology and management. *CA Cancer J Clin* 1989;39: 89-104.
22. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, Aapro MS, Gandara D, Lindley CM. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15: 103-109.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Practice guidelines, Antiemesis v2.2016. www.nccn.org. 2016.
24. Morrow GR, Hickok JT, Burish TG, Rosenthal SN. Frequency and clinical implications of delayed nausea and delayed emesis. *Am J Clin Oncol* 1996;19: 199-203.
25. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24: 4472-4478.
26. Morrow GR, Roscoe JA, Hynes HE, Flynn PJ, Pierce HI, Burish T. Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: a study of community practice. *Support Care Cancer* 1998;6: 46-50.

27. Roila F, Tonato M, Ballatori E, Del Favero A. Prevention of cisplatin-induced emesis. The Italian Group for Antiemetic Research. *Lancet* 1992;340: 972.
28. Joss RA, Bacchi M, Buser K, Kirchner V, Neuenschwander H, Orth B, Aapro MS, Thurlimann B. Ondansetron plus dexamethasone is superior to ondansetron alone in the prevention of emesis in chemotherapy-naïve and previously treated patients. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 1994;5: 253-258.
29. Navari R, Gandara D, Hesketh P, Hall S, Mailliard J, Ritter H, Friedman C, Fitts D. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13: 1242-1248.
30. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research. *Ann Oncol* 1995;6: 805-810.
31. Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 2000;18: 163-173.
32. Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart P, Riviere A, Vorobiof D, Bloch B, Jones A, Martin C, Brunet R, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. The Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group. *Oncology* 1994;51: 113-118.
33. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, Hainsworth J, Bushnell W, Friedman C. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;16: 754-760.
34. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, Kindler H, Grote TH, Pendergrass K, Grunberg SM, Carides AD, Gertz BJ. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-

- receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340: 190-195.
35. Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH, Schmoll HJ. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007;15: 1023-1033.
 36. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, Bertoli LF, Yunus F, Morrica B, Lordick F, Macciocchi A. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17: 1441-1449.
 37. Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzoia A, Piazza E, Fabi A, Capobianco AM, Isa L, Cavanna L, Bertolini A, Bichisao E, Bajetta E. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer* 2011;19: 1217-1225.
 38. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Aapro M. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14: 1570-1577.
 39. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT₃-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4: 2297-2303.
 40. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG, Cantoreggi S, Sebastiani S, Pietra C, Slusher BS. The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335: 362-368.
 41. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macciocchi A, Grunberg S. Improved prevention of

moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98: 2473-2482.

42. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000;18: 3409-3422.
43. Aapro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;7: 11-14.
44. Aapro MS, Alberts DS. Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N Engl J Med* 1981;305: 520.
45. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T, Chan CY. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17: 1000-1006.
46. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97: 3090-3098.
47. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Roila F, Wit R, Carides AD, Taylor A, Evans JK, Horgan KJ. The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 2005;41: 1278-1285.
48. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Iannus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in

patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21: 4112-4119.

49. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Guoguang-Ma J, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer* 2004;40: 403-410.
50. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21: 4105-4111.
51. Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents. *J Support Oncol* 2003;1: 89-103.
52. Navari RM. Fosaprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8: 1733-1742.
53. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, Hardwick JS, Beckford E, Taylor A, Carides A, Roila F, Herrstedt J. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol* 2011;29: 1495-1501.
54. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C, Cardona-Huerta S, Lorusso V, Karthaus M, Schwartzberg L, Grunberg S. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25: 1328-1333.
55. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balser C, Rizzi G, Rossi G, Borroni ME, Jordan K. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for

prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25: 1333-1339.

56. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, Lisyanskaya A, Gralla RJ. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25: 1340-1346.
57. Navari RM. Profile of netupitant/palonosetron (NEPA) fixed dose combination and its potential in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Drug Des Devel Ther* 2015;9: 155-161.
58. Frytak S MC, Eagan RT,, JR OF. A double-blind comparison of metoclopramide and prochlorperazine as antiemetics for platinum therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981;22.
59. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW, Jr., Bordin LA, Braun TJ, Young CW. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981;305: 905-909.
60. Darmani NA, Johnson JC. Central and peripheral mechanisms contribute to the antiemetic actions of delta-9-tetrahydrocannabinol against 5-hydroxytryptophan-induced emesis. *Eur J Pharmacol* 2004;488: 201-212.
61. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323: 16-21.
62. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *Eur J Cancer* 2005;41: 199-205.
63. Herrstedt J, Aapro MS, Roila F, Kataja VV. ESMO Minimum Clinical Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1: i77-79.

64. Garcia Gomez J, Perez Lopez ME, Alonso Bermejo M, Escobar Alvarez Y, Garcia Mata J. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15: 1030-1036.
65. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5: v232-243.
66. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Pelaez I, Rodriguez-Lescure A, Pastorelli D, Ma L, Burke T, Gu A, Gascon P, Roila F. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012;23: 1986-1992.
67. Erazo Valle A, Wisniewski T, Figueroa Vadillo JI, Burke TA, Martinez Corona R. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Mexico: healthcare provider predictions versus observed. *Curr Med Res Opin* 2006;22: 2403-2410.
68. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, Daniele B, De Pouvourville G, Rubenstein EB, Daugaard G. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100: 2261-2268.
69. Liao CT, Chu NM, Liu HE, Deuson R, Lien J, Chen JS. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Taiwan: physicians' and nurses' estimation vs. patients' reported outcomes. *Support Care Cancer* 2005;13: 277-286.
70. Salsman JM, Grunberg SM, Beaumont JL, Rogers M, Paul D, Clayman ML, Cella D. Communicating about chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of patient and provider perspectives. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10: 149-157.

71. Morrow GR. A patient report measure for the quantification of chemotherapy induced nausea and emesis: psychometric properties of the Morrow assessment of nausea and emesis (MANE). *Br J Cancer Suppl* 1992;19: S72-74.
72. Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL. Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Support Oncol* 2006;4: 35-41, 52.
73. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C, Cai B, Chawla SP, Grunberg SM. Functional relevance of antiemetic control. Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer* 2003;39: 1395-1401.
74. Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall. *Support Care Cancer* 2003;11: 522-527.
75. Clemons M, Bouganim N, Smith S, Mazzaello S, Vandermeer L, Segal R, Dent S, Gertler S, Song X, Wheatley-Price P, Dranitsaris G. Risk Model-Guided Antiemetic Prophylaxis vs Physician's Choice in Patients Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2: 225-231.
76. Wu HT, Graff LR, Yuen CW. Clinical pharmacy in an inpatient leukemia and bone marrow transplant service. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62: 744-747.
77. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1997;15: 116-123.
78. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, Wilson G, Lorigan P, Wardley A, Levine E, Cowan R, Loncaster J, Rittenberg C. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Support Care Cancer* 2008;16: 201-208.

79. Newell S, Sanson-Fisher RW, Girgis A, Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer* 1998;83: 1640-1651.
80. Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Perez J, Manges MA, Barnadas A. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2011;19: 1983-1990.

