

Terapia antiemética de rescate y perspectivas de futuro en la prevención y tratamiento de los vómitos post-quimioterapia

A. NOGUERA RODRÍGUEZ, J. MASSÓ MUNIESSA, C. CODINA JANÉ, J. RIBAS SALA

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona

Resumen

Actualmente hay lagunas sin resolver dentro de la terapia antiemética como es en el caso de la terapia de rescate, los vómitos anticipados y la quimioterapia a altas dosis. El objetivo inicial es evitar las náuseas y vómitos administrando desde un principio el régimen antiemético más efectivo adecuado a las características del paciente y al potencial emetógeno de la quimioterapia, pero todavía hay pacientes que no responden a pesar de la profilaxis. En esta revisión se exponen las alternativas disponibles ante este tipo de pacientes y las posibilidades de futuro de otros fármacos en estudio, como los antagonistas del receptor NK_1 .

Palabras clave: Antieméticos. Rescate. Refractario. Vómitos. Emesis anticipada. Nabilona. Cannabinoides. Antagonistas de los receptores NK_1 .

Summary

Some gaps remain unresolved in the field of anti-emetic therapy, as is the case of rescue therapy, anticipated vomits and high-dose chemotherapy. The initial goal is to prevent nausea and vomits by administering a most effective anti-emetic regimen from the start that is best suited to the patient's characteristics and emetogenic potential of chemotherapy; however, a number of patients still do not respond despite such prophylaxis. In this review available options for this sort of patients are discussed, as well as future prospects regarding other drugs under study such as NK_1 receptor antagonists.

Key words: Anti-emetics. Rescue. refractory. Vomits. Anticipated emesis. Nabilone. Cannabinoids. NK_1 receptor antagonists.

Recibido: 28-02-2002

Aceptado: 28-08-2002

Correspondencia: Amparo Noguera Rodríguez. Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Farmacia. C/ Villarroel, 170. C.P. 08036 Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Los vómitos y náuseas son una de las reacciones adversas más molestas para el paciente asociadas a la quimioterapia antineoplásica. En casos severos pueden producir deshidratación, malnutrición, alteraciones metabólicas, disminución de la calidad de vida y una suspensión o reducción de la intensidad de dosis del régimen quimioterápico. A pesar de los avances alcanzados con los antagonistas de los receptores $5-HT_3$, en la actualidad, uno de cada tres pacientes continúa experimentando emesis en algún momento de la quimioterapia (1-3). Con los antagonistas de los receptores $5-HT_3$ asociados a la dexametasona, se ha conseguido una protección frente a la emesis aguda inducida por cisplatino del 70-90% (4), pero su actividad frente a la emesis retardada (de 2 a 5 días post-quimioterapia) es inferior (15-52%) (5). Con los tratamientos actuales (corticoide más metoclopramida o antiserotoninérgico) se consigue una protección alrededor del 50% (6,7). El mecanismo a través del cual se producen los vómitos retardados sigue siendo una incógnita.

Entre los problemas no resueltos dentro de la terapia antiemética se encuentra el identificar la terapia de rescate más adecuada en los pacientes que no respondieron a la profilaxis, la prevención de la emesis anticipada, el tratamiento en la emesis provocada por la quimioterapia a altas dosis, como por ejemplo programas de trasplante de médula ósea, y la actividad limitada de los fármacos actuales frente a la emesis retardada.

Una gran parte de los pacientes que son refractarios al tratamiento antiemético de elección son pacientes que ya han recibido múltiples ciclos de quimioterapia, han sido tratados con dosis elevadas de citostáticos (trasplante de médula ósea o precursores de sangre periférica), o reciben quimioterapia durante días consecutivos. La mayoría de los ensayos clínicos realizados en el campo de la terapia antiemética corresponden a pacientes que reciben su primer ciclo, sin embargo, es bien conocido que la efica-

cia del tratamiento antiemético es difícil de mantener a lo largo de múltiples ciclos (1,8,9) y también disminuye cuando la quimioterapia se administra durante días consecutivos (2,10,11).

Hay una serie de factores que predisponen a padecer vómitos y náuseas: edad, sexo, estrés, depresión y consumo de alcohol. En especial, los pacientes más jóvenes, de sexo femenino, con bajo consumo de alcohol (<100 g/día), y que presentan un historial de vómitos en el embarazo o por movimiento (cinetosis), tienen más tendencia a presentar vómitos (12-14). El hecho de padecer ansiedad o depresión también ha demostrado ser un factor determinante (13), lo que puede resultar lógico dado que el control de los vómitos se correlaciona bastante con la percepción que tiene el paciente de la emesis. Pero el factor pronóstico más importante es el haber presentado náuseas y vómitos en ciclos anteriores (1).

Una de las posibilidades como terapia de rescate es la nabilona. Son bien conocidas las propiedades antieméticas de los fármacos cannabinoides, pero no ha sido hasta ahora cuando se ha aprobado su indicación para la prevención de los vómitos post-quimioterapia.

Nuevos fármacos en estudio son los pertenecientes al grupo de los antagonistas del receptor NK-1. Se sospecha que este receptor interviene en la aparición de la emesis retardada. La protección que ofrecen los tratamientos actuales ante este tipo de emesis es muy limitada.

En este artículo se revisan las alternativas disponibles en la terapia de rescate, en la emesis anticipada y en el paciente que recibe quimioterapia a altas dosis. También se revisa la utilidad de la nabilona ante los vómitos refractarios y el estado actual de los antagonistas del receptor NK-1.

TERAPIA DE RESCATE

Como terapia de rescate se entiende por los antieméticos administrados a demanda en el paciente que no ha respondido al tratamiento profiláctico. La falta de respuesta se suele producir cuando ya ha habido vómitos y náuseas severos y frecuentes. El mejor tratamiento para evitarlo es la utilización de la terapia estándar más efectiva apropiada al grado de emesis desde el inicio de la quimioterapia, sobre todo en grupos de riesgo.

Ante este tipo de pacientes, la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) y la ASHP (*American Society of Health-System Pharmacists*) nos recomienda tomar las siguientes medidas (14,15):

—Realizar una valoración de la quimioterapia, tumor, otras enfermedades que presente el paciente y fármacos concomitantes.

—Evaluar el régimen antiemético que esté recibiendo el paciente, y administrar la terapia que corresponda al mayor riesgo emetógeno.

—Sustituir o añadir un agente de otro grupo farmacológico.

—Aumentar la dosis del antiemético inicial hasta el máximo, dentro de un rango aceptable. Por ejemplo, dosis superiores a 32 mg de ondansetrón no han demostrado ser más eficaces (16).

Fármacos y patologías capaces de inducir emesis

Existe un gran número de fármacos y patologías que pueden inducir emesis, pero no necesariamente tienen que incrementar las náuseas y vómitos producidos por la quimioterapia (Tablas I y II). El patrón de aparición de la emesis puede hacernos sospechar de otras posibles causas.

Hay trastornos del sistema nervioso central que se acompañan por aumento de la presión intracraneal, y pueden ocasionar vómitos “en escopetazo” sin náuseas previas. Los vómitos que aparecen por la mañana se suelen observar en el embarazo, uremia y gastritis alcohólica. Los vómitos que se producen en la comida o media hora más tarde, pueden ser sospechosos de un origen psicógeno o por una úlcera péptica con espasmo pilórico. En la úlcera péptica también se produce alivio del dolor abdominal con los vómitos. Cuando hay una retención gástrica o en ciertos trastornos esofágicos, se dan lugar vómitos de grandes cantidades sin digerir de 4 a 6 horas después de la ingesta. La saciedad precoz es muy común en la gastroparesia (17). Los pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea o de precursores de sangre periférica presentan un periodo de neutropenia, durante el cual muchos de ellos tienen fiebre que da lugar a la admi-

Tabla I. Fármacos capaces de inducir emesis (15)

Alcaloides ergóticos (p. ej.: dihidroergotamina, ergotamina, metisergida, pergolida)
Anestésicos (p. ej.: tiopental, halotano)
Antibióticos (p. ej.: imipenemcilastatina, eritromicina, vancomicina, metronidazol, cotrimoxazol, nitrofurantoina, aminoglucósidos)
Antidepresivos (p. ej.: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina)
Antifúngicos (p. ej.: itraconazol)
Antiinflamatorios no esteroideos
Antineoplásicos
Bromocriptina
Contrastes radiológicos
Corticoides
Digitálicos
Estrógenos
Hierro
Levodopa y carbidopa
Opiodes (p. ej.: morfina, fentanilo, tramadol)
Sales de potasio (p. ej.: acetato, fosfato, cloruro, gluconato)
Salicilatos
Teofilina

Tabla II. Estados patológicos y procedimientos que pueden producir emesis (15,17)

Ansiedad
Apendicitis aguda
Cinetosis
Cirugía
Colecistitis aguda
Cólicos renales
Trastornos de la motilidad (p. ej.: gastroparesias, síndrome de colon irritable)
Dolor
Enfermedad de Menière
Enfermedades gastrointestinales (indigestión crónica,...)
Hepatitis
Hipercalcemia
Insuficiencia cardíaca congestiva
Intoxicación alimentaria
Mareo matutino y emesis gravídica
Metástasis cerebral
Metástasis hepática
Migraña
Mucositis y estomatitis
Obstrucción gastrointestinal
Pancreatitis
Peritonitis
Radioterapia
Trastornos de las vías biliares
Trastornos del sistema nervioso central (p. ej.: neoplasias, encefalitis, hidrocefalia)
Trastornos metabólicos y endrocrinológicos graves: uremia, cetoacidosis diabética, hipo e hiperparatiroidismo, crisis hipertiroides e insuficiencia suprarrenal, en especial la crisis suprarrenal
Úlcera péptica

nistración empírica de antibióticos de amplio espectro, muchos de los cuales causan náuseas y vómitos.

Tratamiento

La primera opción es administrar el régimen antiemético más efectivo correspondiente al grupo de fármacos de mayor riesgo emetógeno. Los antiserotoninérgicos son eficaces en los pacientes que no responden a otros antieméticos (18-20). Pero si el paciente ha vomitado en el anterior ciclo con los agentes más efectivos, hay poca probabilidad de que se alcance una ausencia total de vómitos en ciclos posteriores. Aumentar la dosis de antiserotoninérgico puede dar resultado. En un estudio en el que se evaluaba la eficacia del granisetron a lo largo de múltiples ciclos, se utilizaron dosis de 3 mg IV como rescate dentro de las primeras 24 horas, dando lugar a una mejora o resolución

de los síntomas en 53 de los 61 ciclos (21). La ausencia de náuseas y vómitos se produjo en 14 ciclos (23%). Según un estudio, se ha sugerido reiniciar la dosis del antiemético 17 horas después del cisplatino, basándose en que habían observado que la pérdida de control de la emesis aguda con los antiserotoninérgicos sucedía transcurridas estas horas después del cisplatino (22).

Existen pocos ensayos realizados en el campo de la terapia de rescate. Una variable muy utilizada en los estudios de antieméticos es la necesidad o no de terapia de rescate o tiempo que se ha tardado en su administración, pero en pocos de ellos aparecen los resultados de respuesta frente a ello, debido a que no es el objetivo del estudio.

Los fármacos utilizados como segunda línea antiemética, como las fenotiazinas (clorpromazina, tietilperazina), benzamidas sustituidas (metoclopramida, cisaprida), butirofenonas (haloperidol, droperidol), corticoides (dexametasona y metilprednisolona), lorazepam y nabilona, son los antieméticos de elección cuando el paciente no responde a los fármacos de primera línea (14,15) (Tabla III). Las fenotiazinas, butirofenonas y metoclopramida realizan su acción antiemética inhibiendo las vías dopaminérgicas de la zona gatillo quimiorreceptora. La metoclopramida, a dosis altas, es capaz además, de antagonizar los receptores 5-HT₃ de esta zona y de las fibras aferentes viscerales del tubo digestivo. Las reacciones adversas más comunes de este grupo de fármacos son acatisia, sedación y reacciones extrapiramidales, siendo éstas últimas más frecuentes en niños y jóvenes.

La eficacia de estos fármacos utilizados como rescate no está bien documentada, aunque todos ellos han demostrado ser efectivos en prevención de náuseas y vómitos, en terapia de moderada a levemente emetógena. En un artículo de 1996 se recogen los datos de 48 pacientes tratados con cisplatino que recibieron placebo como antiemético en 4 ensayos clínicos (23), a los cuales se les administró terapia de rescate después de una media de 5 episodios eméticos, y un 77% de los pacientes continuó presentando emesis a pesar de la terapia que se utilizó en estos ensayos, aunque los autores no concretan qué tipo de terapia.

Estudios en los que se combinaba el haloperidol o algunas fenotiazinas con los antiserotoninérgicos, han observado que éstos son capaces de potenciar el efecto antiemético (25-27). A veces es conveniente utilizar múltiples fármacos. La combinación de metoclopramida, difenhidramina, dexametasona, diazepam y tietilperazina, resolvió el problema de los vómitos en 13 de 17 pacientes que no respondían a ningún agente cuando todavía no se utilizaban los antagonistas de la serotonina (28).

La metopimazina es el fármaco que más se ha estudiado dentro de la terapia de rescate. La metopimazina es un antagonista dopaminérgico fenotiazínico que no está disponible en España, y se encuentra comercializado en Francia, Bélgica, Dinamarca e Israel (29). Es de eficacia

Tabla III. Antieméticos de segunda línea, dosis y frecuencia de administración recomendadas

Fármaco	Adultos	Pacientes pediátricos
Clorpromazina	10-25 mg VO c/ 4-6 horas 25-50 mg IM c/ 3-4 horas ¹	0,5 mg/kg VO c/ 4-6 horas 0,5 mg/kg IM c/ 6-8 horas ²
Dexametasona	10-20 mg VO o IV c/ 4-6 horas	10-14 mg/m ² VO o IV en dosis única o repartida
Haloperidol	1-4 mg VO, IV o IM c/ 6 horas	No se recomienda
Lorazepam	1-2 mg VO o SL c/ 6 horas	0,05 mg/kg (máx 3 mg) VO c/ 8-12 horas según necesidades
Metilprednisolona	50-100 mg VO o IV c/ 4-6 horas	0,5-1 mg/kg VO o IV c/ 12 horas según necesidades
Metoclopramida	Emesis aguda 2 mg/kg VO o IV c/ 2-4 horas de 2 a 5 dosis; emesis retardada 0,5 mg/kg o 30 mg VO o IV c/ 4-6 horas ³	No se recomienda
Prometazina	12,5-25 mg VO o IM o IV c/ 4-6 horas ⁴	0,3 mg/kg VO o IM c/ 5 horas ⁵
Tietilperazina	6,5 mg VO c/ 8-12 horas	No se recomienda

¹ Iniciar con 25 mg y continuar con 25-50 mg IM cada 3-4 horas si no se produce hipotensión en el paciente. Dosis máxima 150 mg IM y 300 mg VO.

² Incrementar la dosis diaria en función de la respuesta clínica, hasta un máximo de 40 mg/día (menores de 5 años o peso inferior a 33 kg) o 75 mg/día (mayores de 5 años o peso superior a 22 kg).

³ Para prevenir las reacciones distónicas se recomienda 25-50 mg de difenhidramina c/ 6-8 horas.

⁴ Dosis máxima 100 mg/día.

⁵ La ASHP no lo recomienda en niños de edad inferior a 2 años.

similar a la clorpromazina en la emesis inducida por radioterapia (30). Ha demostrado ser seguro a dosis de 30 mg cada 6 horas, y se ha estudiado en combinación con otros antiserotoninérgicos por la característica de que no produce reacciones extrapiramidales, a diferencia de la metoclopramida (31). Es capaz de producir hipotensión ortostática, cuyo efecto adverso es dosis limitante. En un grupo de 25 mujeres tratadas con quimioterapia moderadamente emetógena, y que habían sido refractarias al tratamiento con granisetron o prednisolona más metopimazina, recibieron estos tres antieméticos conjuntamente. No se produjeron episodios eméticos en el 85,8% de los ciclos entre los días 1 y 5 (32).

Existen dos ensayos aleatorizados doble ciego realizados con metopimazina. En un ensayo (33) con 30 pacientes que no habían respondido al tratamiento con metoclopramida y habían recibido quimioterapia moderadamente emetógena, fueron aleatorizados al tratamiento con ondansetrón con o sin metopimazina 30 mg cada 6 horas durante 3 días. El grupo con metopimazina presentó menos náuseas y vómitos tanto en la fase aguda como en la retardada.

En un ensayo (34) realizado con 338 pacientes que no habían respondido a la combinación de ondansetrón

y metilprednisolona frente a la emesis por cisplatino, fueron aleatorizados en su segundo ciclo con esta misma combinación con o sin metopimazina (40 mg IV, día 1, más 15 mg cada 12 h, días 2 y 3). En el grupo con metopimazina hubo un 53% de pacientes sin episodios eméticos entre los días 1 y 3 frente a un 38% en el grupo que recibió solamente el ondansetrón y la metilprednisolona ($p=0,008$). Con respecto a la respuesta frente a las náuseas también había diferencias significativas entre los dos grupos a favor de la metopimazina. La incidencia de efectos adversos fue similar entre los dos grupos.

El lorazepam también ha demostrado cierta eficacia. En un estudio doble ciego aleatorizado realizado con 135 pacientes que habían vomitado en ciclos anteriores con ondansetrón y metilprednisolona, se comparó la combinación anterior con y sin lorazepam, en quimioterapia moderadamente emetógena. El resultado fue un mayor control de la emesis en el grupo en tratamiento con lorazepam (69 frente 46%, $p=0,042$) (35).

La sustitución de un antiserotoninérgico por otro no parece muy probable que mejore la eficacia del tratamiento antiemético, ya que los ensayos comparativos entre antiserotoninérgicos demuestran una eficacia simi-

lar (14,36). Pero otros estudios demuestran la efectividad del granisetron y tropisetron en emesis refractaria a ondansetron (37,38,19). Faltan estudios bien diseñados para demostrar estos resultados.

En un ensayo multicéntrico y abierto, realizado con 517 pacientes que habían sido refractarios a otros antieméticos (85 de los cuales habían recibido ondansetron), fueron tratados con 3 mg de granisetron IV (37). El 53-60% de los pacientes no presentaron vómitos o sólo náuseas leves durante los 6 primeros ciclos de quimioterapia. Esta respuesta se alcanzó en 38% de los pacientes que habían sido tratados previamente con ondansetron.

En un estudio doble ciego randomizado en pacientes que habían recibido quimioterapia altamente emetogena, se compararon 3 mg de granisetron IV con la continuación del tratamiento con 8 mg IV de ondansetron en pacientes que no habían respondido a éste último (38). En 9 de 19 pacientes del grupo tratado con granisetron, hubo ausencia de vómitos o sólo náuseas leves frente a 1 de 21 pacientes que continuaron con el ondansetron ($p < 0,001$).

Una dosis de 5 mg IV de tropisetron el día 1, seguido de 5 mg VO cada 24 horas durante 4 días, dio lugar a un control completo (ausencia de vómitos y náuseas) en 42% de los 164 pacientes en la emesis aguda y en el 41% en la emesis retardada en el primer ciclo con tropisetron (19). Éstos pacientes habían sido tratados en su mayoría con ondansetron, granisetron, metoclopramida, clorpromazina o proclorperazina. En los que habían sido tratados previamente con antagonistas de receptor 5-HT₃ (85 pacientes), se consiguió un control completo en el 32% de ellos en el primer ciclo con tropisetron.

En un paciente que recibe tratamiento VO, se puede intentar el cambio a la vía IV, aunque no se ha demostrado que esto sea efectivo. Según los estudios, estas dos vías de administración son equivalentes (14).

Valoración del régimen quimioterápico y el tumor

Ante un paciente que continúa con náuseas y vómitos persistentes, es conveniente valorar una modificación del régimen quimioterápico, que puede significar evitar la administración de citostáticos durante días consecutivos, disminuir la dosis, suspender uno de los fármacos o sustituirlo por uno con menor probabilidad de producir vómitos. Todo ello también depende, obviamente, de la respuesta antitumoral frente al tratamiento, ya que éste es el objetivo principal, o si lo que se está administrando tiene fines paliativos.

Enlentecer la velocidad de infusión, también puede disminuir el riesgo de emesis. En un estudio se produjo una disminución significativa del riesgo de vómitos al prolongarse el tiempo de infusión del cisplatino de 1 a 8 horas (39).

EMESIS ANTICIPADA

Los pacientes que no responden a los antieméticos de primera elección y han vomitado previamente en anteriores ciclos de quimioterapia, son pacientes candidatos a presentar vómitos anticipados. Por tanto, la mejor prevención para la emesis anticipada es un buen control de la emesis post-quimioterapia. Se estima que la prevalencia de la emesis anticipada oscila en un 4,8% para las náuseas y un 3,7% para los vómitos, después de la introducción de los antagonistas de la serotonina (40). Se han encontrado algunos factores que predisponen a los vómitos anticipados, como por ejemplo, presentar historia previa de cinetosis (mareo por movimiento) (41), o padecer ansiedad o depresión (42). Para los pacientes que presentan una mayor tendencia a padecer vómitos anticipados, se recomienda administrar el régimen antiemético más efectivo, apropiado al riesgo emetogeno correspondiente desde el primer ciclo de quimioterapia, dado que una vez que los vómitos y náuseas aparecen, las posibilidades de rescate son menores.

El tratamiento habitual recomendado es lorazepam, por sus propiedades ansiolíticas y amnésicas (12,14,15,42). Otra posibilidad es alprazolam. Dosis de 0,5 a 2 mg disminuyeron de un 18 a un 0% la incidencia de vómitos anticipados en un grupo de 57 mujeres con cáncer de mama (42).

Las medidas no farmacológicas también pueden resultar muy efectivas, entre las que se encuentran la terapia de comportamiento (control emocional), terapia musical, hipnosis, relajación muscular, y cambios dietéticos (15, 44-46).

En caso de pacientes refractarios al tratamiento se aconseja administrar los antieméticos recomendados para la quimioterapia de mayor riesgo emetogeno, utilizar ansiolíticos (lorazepam 1-2 mg o alprazolam 0,5-2 mg por la noche antes de la quimioterapia y a la mañana siguiente) y terapias no farmacológicas.

EMESIS INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS

Los porcentajes de protección frente a la emesis en los pacientes que reciben quimioterapia a altas dosis en trasplante de médula ósea o de precursores de sangre periférica, son más bajos que en los pacientes que reciben quimioterapia convencional. Más de la mitad de los pacientes siguen presentando vómitos en algún momento (2,47,48). En general, estos pacientes reciben citostáticos de un nivel emetogeno alto o moderado, en muchos casos durante días consecutivos, y de forma asociada a la radioterapia. El dimetilsulfóxido, que se utiliza para preservar las células, los antibióticos y la fiebre, son factores que contribuyen a la aparición de vómitos. La ASCO recomienda la administración de la combinación de un corticoide más un antiserotoninérgico, ya que la admi-

nistración de éste último como monoterapia se ha observado que no es eficaz (49). No se conoce cuál es la dosis y pauta más adecuada de antiserotonérgico. Se ha sugerido la administración de dosis más altas, a pesar de que se conoce que su eficacia depende más de la interacción a nivel del receptor que de la dosis administrada (50). En muchos de los estudios se ha evaluado la infusión continua (51-53), utilizando para el ondansetrón 8 mg IV antes de la quimioterapia, seguido de una infusión continua de 1 mg/h (0,015 mg/kg/h) (52, 53), y un estudio sugiere que dosis superiores a 1 mg/kg/24 h (0,035 mg/kg/h) no son más eficaces (51). Los corticoides tienen el riesgo teórico de aumentar el porcentaje de infección en pacientes, que ya de por sí están muy inmunodeprimidos, pero no se ha observado un aumento de la neutropenia febril en pacientes tratados con dexametasona a dosis antieméticas (2). Con respecto a la emesis retardada, no existe una combinación que haya demostrado ser efectiva (12).

APORTACIÓN DE LA NABILONA A LA TERAPIA ANTIEMÉTICA

La utilización de la nabilona ha sido aprobada recientemente en su utilización como antiemético en los pacientes que reciben quimioterapia. Es un derivado cannabinoide, que posee diferencias estructurales con respecto al delta-9-tetrahidrocannabinol. Produce menos reacciones adversas cardiovasculares y menos euforia que este último, así como un menor potencial de abuso (54). Su mecanismo de acción se desconoce, se sabe que no actúa como antidopaminérgico. No se han realizado estudios comparativos entre cannabinoides y antiserotonérgicos, ni tampoco ensayos en los que se haya probado si son eficaces en pacientes refractarios a antiserotonérgicos. Los únicos estudios realizados hasta ahora en terapia de rescate, han sido comparaciones frente a proclorperazina en pacientes refractarios a antieméticos habituales (que en aquel momento eran fenotiazinas, butirofenonas y benzamidas sustituidas) (55-58), en los cuales el tetrahidrocannabinol y la nabilona mostraron ser más efectivos.

Los estudios realizados con cannabinoides están sometidos a cierto sesgo, dado que existen unos efectos adversos con una incidencia relativamente alta que hacen que el paciente identifique en un ensayo ciego cuál es el fármaco que está tomando (59). Así, los estudios realizados con pacientes refractarios, tienden a desfavorecer al grupo que no recibe cannabinoides (60). En realidad, existe poca información de buena calidad acerca de sus efectos antieméticos, debido a los pocos ensayos realizados (sobre todo por las dificultades legales) y al pequeño tamaño de las muestras entre los que se han publicado, lo que tiende a sobreestimar sus efectos.

En un artículo publicado recientemente (59), se hizo una revisión sistemática cuantitativa de la eficacia de los

cannabinoides escogiendo 30 ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que se incluían la nabilona VO, el dronabinol VO o el levonantradol IM. Se comparaban la eficacia de éstos con placebo y otros antieméticos en la emesis aguda. Los cannabinoides demostraron ser algo más efectivos que la proclorperazina, metoclopramida, clorpromazina, tietilperazina, haloperidol, domperidona y alizaprida en la quimioterapia moderadamente emetógena (la incidencia para las náuseas y los vómitos es 1,38 y 1,28 veces superior con el resto de fármacos que con cannabinoides, respectivamente). En la quimioterapia leve y altamente emetógena no demostraron mucha más efectividad. Se produjeron unos efectos adversos potencialmente "beneficiosos" en los pacientes tratados con cannabinoides (subida del estado de ánimo, sedación y euforia) y otros perjudiciales (vértigo, disforia o depresión, alucinaciones, paranoia, taquicardia e hipotensión), en una mayor proporción que el resto de los grupos, lo que obligó a retirar de los ensayos a un mayor porcentaje de pacientes. Hubo una mayor preferencia por los cannabinoides, aunque es probable que sea por la subida de estado de ánimo que producen.

Recientemente se ha descubierto la existencia de un sistema de receptores endocannabinoide y dos cannabinoides endógenos, la anandamida y el 1-araquidonilglicerol (61). Esto abrirá el paso a nuevas moléculas sintéticas más eficaces y con menos efectos adversos.

Las dosis recomendadas para la nabilona son de 1-2 mg cada 12 h, administrando la primera dosis de 1 a 3 h antes de la quimioterapia, aunque también se puede administrar otra la noche antes. La dosis máxima diaria es de 6 mg y no puede utilizarse más allá de 48 h tras su inicio.

Se aconseja utilizar las dosis mínimas que resulten más eficaces y solamente en pacientes que no presenten problemas psiquiátricos, así como una vigilancia estrecha en los individuos de edad avanzada con problemas cardíacos.

LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NK₁

La sustancia P es un neuropéptido de la familia de las taquikininas, que se encuentra preferentemente en las neuronas de las fibras aferentes vagales que inervan el núcleo del tracto solitario, que envía impulsos al centro del vómito. Se ha demostrado que la administración exógena de sustancia P al núcleo del tracto solitario, es capaz de inducir emesis (62). La sustancia P presenta una alta afinidad por el receptor NK₁ (neurokinina-1), el cual se encuentra acoplado a una proteína G, a través de la cual se desencadena una cascada de reacciones en las que interviene el inositol-fosfato (63). Los antagonistas del receptor NK₁ han demostrado utilidad terapéutica en la emesis producida por quimioterapia, y también se están estudiando en la depresión, ansiedad, dolor, migraña y enfermedades respiratorias (64,65).

Debido a la naturaleza peptídica de estas sustancias, uno de los problemas que se encontraron inicialmente, era su poca capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer su efecto antiemético. Hoy en día se han desarrollado moléculas no peptídicas que han demostrado eficacia frente a los vómitos inducidos por cisplatino en diferentes modelos animales (hurones, *suncus murinus*, cerdos, perros y gatos), capaces de atravesar esta barrera. Existe una gran dificultad para extrapolar estos resultados en el modelo humano debido a la afinidad variable que presentan por los receptores NK₁ en los distintos modelos animales.

Muchos de los compuestos que se han sintetizado, a pesar de presentar una afinidad nanomolar por el receptor NK₁ humano, han tenido que ser excluidos debido a su capacidad para bloquear los canales del calcio, lo que podría provocar reacciones adversas cardiovasculares. Sin embargo, se ha observado en animales que algunas de estas sustancias son capaces de mantener el bloqueo de los receptores NK₁ a concentraciones plasmáticas subterapéuticas (66,67), lo que podría resultar ventajoso debido a que el bloqueo de los canales del calcio en los tejidos periféricos se ha relacionado con altos niveles en plasma de estos fármacos.

Se han realizado cuatro estudios con los antagonistas NK₁, de los cuales tres son aleatorizados y doble ciego.

En un estudio realizado con 17 pacientes (68), diez de ellos recibieron 50-200 mg VO de CP-122721 junto con ondansetrón y dexametasona antes de la quimioterapia, lo que previno la emesis aguda en todos los pacientes, cuando ocho de ellos habían vomitado en ciclos anteriores recibiendo ondansetrón y dexametasona. Los otros siete pacientes fueron tratados con una dosis única de CP-122721, de los cuales uno (15%) no presentó episodios eméticos en la fase aguda, cinco (71%) manifestaron dos o menos episodios eméticos y seis (86%) no presentaron emesis retardada.

En un ensayo con 61 pacientes que recibieron en su primer ciclo de quimioterapia 100 mg/m² de cisplatino (69), fueron tratados con 10 µg/kg de granisetron y 20 mg de dexametasona IV, 30 minutos antes de la quimioterapia, y se les aleatorizó para recibir 100 mg VO de CJ-11974 (ezlopitant) o placebo, 30 minutos antes de la quimioterapia, doce horas después, y a partir de ahí cada 12 horas del día 2 al 5. En el grupo que recibió ezlopitant hubo significativamente más pacientes que no presentaron vómitos en la fase retardada con respecto al que recibió placebo (67,8 frente a 36,6%, $p < 0,042$), así como menos náuseas en la fase aguda (79 frente a 50%, $p < 0,024$). También hubo mejores resultados en el grupo tratado con ezlopitant en la emesis aguda y las náuseas de la fase retardada, aunque las diferencias no fueron significativas. No hubo reacciones adversas que se pudieran relacionar con el tratamiento con ezlopitant.

En un ensayo multicéntrico (70), en el que 159 pacientes eran tratados en su primer ciclo con granisetron y dexametasona 30 minutos antes del cisplatino (>70mg/m²), eran

aleatorizados en tres grupos: al primero y al segundo se les administraba 400 mg VO de L-754030 (también llamado MK-089) antes del citostático, mientras que el tercer grupo era tratado con placebo. En la fase retardada (del día 2 al 5), el primer grupo recibía 300 mg cada 24 horas VO de L-754030, mientras que el segundo y tercer grupo eran tratados con placebo. El 93% de los pacientes del primer y segundo grupo no vomitaron en las primeras 24 horas, frente al 67% del tercer grupo ($p < 0,001$), lo que indica un aumento significativo de la eficacia si se adiciona el anti-NK₁ a la combinación de granisetron y dexametasona en la emesis aguda. Con respecto a la fase retardada, se consiguió una ausencia de episodios eméticos en 82, 78, y 33% de los pacientes de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, con lo que no había diferencias significativas entre el grupo 1 y 2, pero sí entre éstos y el grupo 3 ($p < 0,001$), lo que indica una mayor eficacia frente a placebo en esta última fase de la emesis, ya sea administrándolo únicamente antes de la quimioterapia o de los días 1 al 5, aunque esta última opción no proporciona un beneficio adicional significativo. Los grupos que recibieron L-754030 también presentaron significativamente menos náuseas que el grupo con placebo. No hubo diferencias en la incidencia de reacciones adversas entre los tres grupos.

Estos estudios han sido muy polémicos con respecto a su diseño, debido a que la utilización de placebo en la emesis retardada resulta poco ético actualmente, y también porque los mejores resultados obtenidos en la fase retardada pueden ser debidos a un mayor control sobre la emesis aguda (71,72). De todas formas, si los comparamos con los tratamientos estándar que se utilizan hoy en día, existe una gran eficacia de estos fármacos frente a la emesis retardada. Estos mismos datos apoyan la teoría de que los vómitos entre las dos fases se producen por distintos mecanismos de acción, así como el efecto aditivo que proporcionan a los antiserotoninérgicos y corticoides en los vómitos agudos.

En otro ensayo se comparaba el L-758298, un profármaco del L-754030, a dosis de 60 y 100 mg IV, frente a 32 mg IV de ondansetrón antes de cisplatino a dosis de 50-100 mg/m² en un grupo de 53 pacientes que recibían su primer ciclo de quimioterapia (73). En las primeras 24 horas no hubo diferencias significativas (37 y 52% para el L-754030 y el ondansetrón, respectivamente) en los porcentajes de pacientes que se mantuvieron sin vómitos. En la fase retardada hubo una mayor diferencia de proporción a favor del L-758298, que fue de 42% (72 y 30%, $p = 0,005$). Estos resultados ponen en evidencia que la mayor eficacia obtenida con los antagonistas de los receptores NK₁ en la emesis retardada, no es sólo debido a un mayor control en la emesis aguda. En referencia a las reacciones adversas, hubo una mayor incidencia de diarrea en el grupo tratado con L-758298.

Las conclusiones que se pueden extraer de los ensayos realizados hasta ahora son:

—Los antagonistas de los receptores NK₁ presentan una eficacia igual o incluso inferior a la combinación de

antiserotoninérgicos y corticoides en la prevención de vómitos agudos post-quimioterapia.

—Los anti-NK₁ son superiores a placebo en la prevención de la emesis retardada.

—Las reacciones adversas de estos fármacos son leves.

Se deben realizar más estudios que nos ayuden a clarificar el papel de los antagonistas de los receptores NK-1 en la emesis post-quimioterapia: verificar su efecto aditivo sobre los vómitos agudos, si se administran junto a antiserotoninérgicos y corticoides, comparar su eficacia en los vómitos retardados frente a los tratamientos que actualmente son de elección (corticoide junto con metoclopramida o antiserotoninérgico), estudiar el efecto de adicionar estos fármacos a los tratamientos anteriores, conocer la eficacia en pacientes que han sido sometidos a múltiples ciclos de quimioterapia o dosis elevadas de citostáticos, utilidad como terapia de rescate, fijar dosis y pautas de administración y valorar su seguridad y eficacia en determinados grupos de población (pacientes de edad avanzada).

CONCLUSIONES

Todavía existen lagunas de conocimiento en el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. El tratamiento de los pacientes que son refractarios a la terapia antiemética inicial, los bajos porcentajes de eficacia frente a la emesis retardada y la producida por quimioterapia a altas dosis, son algunas de las cuestiones que están todavía sin resolver. El factor pronóstico más importante que determina la aparición de emesis es la respuesta obtenida en anteriores ciclos, por tanto, el primer objetivo es conseguir un buen control de la emesis desde el inicio de la quimioterapia. Administrar los antieméticos que protegen del mayor riesgo emetógeno, aumentar la dosis hasta dentro de un máximo rango aceptable y sustituir o introducir agentes de otros grupos farmacológicos, son medidas que podemos tomar en los pacientes que no responden a la profilaxis, aunque los resultados no son muy alentadores. Es posible que la investigación de los antagonistas de los receptores NK₁ nos ofrezca unas buenas perspectivas futuras en el tratamiento de los vómitos post-quimioterapia.

Bibliografía

1. Roila F. Control of acute cisplatin-induced emesis over repeat courses of chemotherapy. Italian Group for Antiemetic Research. *Oncology* 1996; 53 (Supl. 1): 65-72.
2. Frakes LA, Brehm TL, Kosty MP, Miller WE, McMillan RL, Mason J, et al. An all oral antiemetic regimen for patients undergoing high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 473-8.
3. Hesketh PJ, Harvey WH, Harker WG, Beck TM, Ryan T, Bricker LJ, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 596-600.
4. Herrstedt J. Potential new agents in the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 823-5.
5. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996; 52: 639-48.
6. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirrincione C, Groshen S. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 108-14.
7. Hesketh P. Management of cisplatin-induced delayed emesis. *Oncology* 1996; 53 (Supl. 1): 73-7.
8. De Wit R, van den Berg H, Burghouts J, Nortier J, Slee P, Rodenburg C, et al. Initial high anti-emetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles. *Br J Cancer* 1998; 77 (9): 1487-91.
9. Sigsgaard T, Herrstedt J, Andersen LJ, Havsteen H, Langer SW, Kjærbo, et al. Granisetron compared with prednisolone plus metopimazine as anti-emetic prophylaxis during multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 1999; 80 (3/4): 412-8.
10. Trovato JA, Stull DM, Finley RS. Outcomes of antiemetic therapy after the administration of high-dose antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 (12): 1269-74.
11. Sledge GW, Einhorn L, Nagy C, House K. Phase III Double-blind comparison of intravenous ondansetron and metoclopramide as antiemetic therapy for patients receiving multiple-day cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1992; 70: 2524-8.
12. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9: 811-9.
13. Tsavaris N, Kosmas C, Mylonakis N, Bacoyiannis C, Kaleris G, Vadiaka M, et al. Parameters that influence the outcome of nausea and emesis in cisplatin based chemotherapy. *Anticancer Res* 2000; 20: 4777-84.
14. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh RJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9): 2971-94.
15. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 729-64.
16. Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S, Navari RM, Pendergrass K, Lester EP, et al. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1969-75.
17. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 13.ª ed. Madrid: Interamericana de España - McGraw-Hill; 1994. p. 247-50.
18. Bleiberg H, Van Belle S, Paridaens R, De Wasch G, Dirix LY, Tjean M. Compassionate use of 5-HT₃-receptor antagonist, tropisetron, in patients refractory to standard antiemetic treatment. *Drugs* 1992; 43 (Supl. 3): 27-32.
19. Falkson CI, Falkson HC. Antiemetic efficacy of tropisetron in patients failing previous antiemetic therapy. *Oncology* 1995; 52: 427-31.
20. Campora E, Vidili G, Oliva C, Ardizzoni A, Rosso R. Control of refractory, chemotherapy-induced emesis with the serotonin antagonist ondansetron (GR38032F). *Oncology* 1991; 48: 403-5.
21. De Wet M, Pharm B, Falkson G, Rapoport BL. Repeated use of gra-

- nisetron in patients receiving cytostatic agents. *Cancer* 1993; 71: 4043-9.
22. Gralla RJ, Rittenberg C, Peralta M, Lettow L, Cronin M. Cisplatin and emesis: aspects of treatment and a new trial for delayed emesis using oral dexamethasone plus ondansetron beginning at 16 hours after cisplatin. *Oncology* 1996; 53 (Supl. 1): 86-91.
 23. Kris MG, Cubeddu LX, Gralla RJ, Cupissol D, Tyson LB, Venkatraman E, et al. Are more antiemetic trials with a placebo necessary? *Cancer* 1996; 78: 2193-8.
 24. Consejo General de colegios oficiales de farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas, 2002.
 25. Bregni M, Siena S, Di Nicola M, Bonadonna G, Gianni AM. Tropisetron plus haloperidol to ameliorate nausea and vomiting associated with high-dose alkylating agent cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1991; 27 (5): 561-5.
 26. Hesketh PJ, Gandara DR, Hesketh AM, Edelman M, Webber LM, McManus M, et al. Improved control of high-dose-cisplatin-induced acute emesis with the addition of prochlorperazine to granisetron/dexamethasone. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 (3): 180-3.
 27. Hesketh PJ, Roman A, Hesketh AM, Pérez EA, Edelman M, Gandara DR. Control of high-dose-cisplatin-induced emesis with an all-oral three-drug antiemetic regimen. *Support Care Cancer* 2000; 8 (1): 46-8.
 28. Plezia PM, Alberts DS, Kessler J, Aapro MS, Graham V, Surwit EA. Immediate termination of intractable vomiting induced by cisplatin combination chemotherapy using an intensive five-drug antiemetic regimen. *Cancer Treat Rep* 1984; 68 (12): 1493-5.
 29. Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. 33.^a ed. London: The Bath Press, 2002. p. 1237.
 30. Stroyer I, Walbom-Jorgensen S, Hansen HS. Klinisk vurdering af et antiemetikum metopimazin (vogalene)[®] i et åbent og et dobbelt-blindt forsøg. *Ugeskr Laeger* 1976; 138: 1769-70.
 31. Herrstedt J, Sigsgaard T, Angelo R, Kampmann P, Hansen M. Dose-finding study of oral metopimazine. *Support Care Cancer* 1993; 5: 38-43.
 32. Sigsgaard T, Herrstedt J, Christensen P, Andersen O, Dombernowsky P. Antiemetic efficacy of combination therapy with granisetron plus prednisolone plus the dopamine D2 antagonist metopimazine during multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy in patients refractory to previous antiemetic therapy. *Support Care Cancer* 2000; 8 (3): 233-7.
 33. Herrstedt J, Sigsgaard T, Boesgaard M, Jensen T, Dombernowsky P. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N Engl J Med* 1993; 328 (15): 1076-80.
 34. Lebeau B, Depierre A, Giovannini M, Rivière A, Kaluzinsky L, Votan B, et al. The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 887-92.
 35. Harousseau JL, Zittoun R, Bonnetterre J, Hedouin M, Ouvry J. [Improvement in the control of chemotherapy induced emesis with ondansetron, methylprednisolone and lorazepam combination in patients treated by a moderate emetic treatment and uncontrolled by a previous antiemetic combination]. [French]. *Bulletin du Cancer* 2000; 87 (6): 491-7.
 36. Pérez E. Review of the preclinical pharmacology and comparative efficacy of 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists for chemotherapy-induced emesis. *J Clin Oncol* 1995; 13 (4): 1036-43.
 37. Carmichael J, Keizer HJ, Cupissol D, Milliez J, Scheidel P, Schindler AE. Use of granisetron in patients refractory to previous treatment with antiemetics. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 381-5.
 38. De Wit R, de Boer A, van de Linden G, Stoter G, Sparreboom A, Verweij J. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 85 (8): 1099-101.
 39. Jordan NS, Schauer PK, Schauer A, et al. The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1985; 3: 559-61.
 40. Aapro MS, Kirchner V, Terrey JP. The incidence of anticipatory nausea and vomiting after repeat cycle chemotherapy: the effect of granisetron. *Br J Cancer* 1994; 69: 957-60.
 41. Fallowfield LJ. Behavioural interventions and psychological aspects of care during chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992; 28A (Supl. 1): S39-S41.
 42. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1384-90.
 43. Mughal TI. Improved tolerance of cytotoxic chemotherapy with lorazepam. *Oncology* 1983; 40: 392-4.
 44. Stoudemire A, Cotanch P, Laszlo J. Recent advances in the pharmacologic and behavioral management of chemotherapy-induced emesis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1029-33.
 45. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982; 307: 1476-80.
 46. Redd WH, Montgomery GH, Du Hamel KN. Behavioral intervention for cancer treatment side effects. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (11): 810-23.
 47. Okamoto S, Takahashi S, Tanosaki R, Sakamaki H, Onozawa Y, Oh H, et al. Granisetron in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 167-83.
 48. Abbott B, Ippoliti C, Hecht D, Bruton J, Whaley B, Champlin R. Granisetron (Kytril) plus dexamethasone for antiemetic control in bone marrow transplant patients receiving highly emetogenic chemotherapy with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 1279-83.
 49. Osowski C, Dix SP, Lynn M, Davidson T, Cohen L, Miyahara T, et al. An open-label dose comparison study of ondansetron for the prevention of emesis associated with chemotherapy prior to bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1998; 6 (6): 511-7.
 50. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT3 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998; 55: 173-89.
 51. Agura ED, Cleveland Brown M, Schaffer R, Donaldson G, Shen CD. Antiemetic efficacy and pharmacokinetics of intravenous ondansetron infusion during chemotherapy conditioning for bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 213-22.
 52. Kalaycio M, Méndez Z, Pohlman B, Overmoyer B, Boparai N, Jones E, et al. Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 265-9.
 53. Orchard PJ, Rogosheske J, Burns L, Rydholm N, Larson H, De For TE, et al. A prospective randomized trial of the anti-emetic efficacy of ondansetron and granisetron during bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5 (6): 286-93.
 54. Lemberger L, Rubin A, Wolen R, DeSante K, Rowe H, Forney R, et al. Pharmacokinetics, metabolism and drug-abuse potential of nabilone. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 (Supl. B): 11-6.
 55. Orr LE, McKernan JF, Bloome B. Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1431-3.
 56. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med* 1980; 302 (3): 135-8.
 57. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, Nagy C, Chester AB, Dean JC, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979; 300 (23): 1295-7.
 58. Johansson R, Kilkku P, Groenroos M. A double-blind, controlled trial of nabilone vs prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982; 9: B25-32.
 59. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJM, Moore AR, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323 (7303): 16-21.
 60. Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Intern Med* 1997; 126: 791-8.
 61. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 218-24.
 62. Gardner CJ, Bountra C, Bunce KT, Dale TJ, Jordan CC, Twissell DJ, et al. Anti-emetic activity of neurokinin NK-1 receptor antagonists is

- mediated centrally in the ferret. *Br J Pharmacol* 1994; 112 (Supl.): 516P. Abstract.
63. Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol Rev* 1993; 73: 229-308.
 64. Rupniak NMJ, Kramer MS. Discovery of the anti-depressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20 (12): 485-90.
 65. Diemunsch P, Grélot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000; 60 (3): 533-46.
 66. Grelot L, Dapzol J, Esteve E, Frugiere A, Bianchi AL, Sheldrick RL, et al. Potent inhibition of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting in piglets treated by GR205171, a novel highly selective NK1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1998; 124 (8): 1643-50.
 67. Rupniak NMJ, Carlson E, Boyce S, Webb JK, Hill RG. Enantioselective inhibition of the formalin paw late phase by the NK1 receptor antagonist L-733,060 in gerbils. *Pain* 1996; 67: 189-95.
 68. Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, Inabinet R, Hesketh A, Hesketh PJ. Use of an NK₁ receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 817-8.
 69. Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, Ueno W, DelPrete S, Bachinsky ME, et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 338-43.
 70. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340 (3): 190-5.
 71. Roila F, Ballatori E, Del Favero A. Prevention of cisplatin-induced emesis by a neurokinin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999; 340 (24): 1926-8.
 72. Roila F, Tonato M, Ballatori E, Del Favero A. Studies on new antiemetic drugs. *J Clin Oncol* 1999; 17 (6): 1960-2.
 73. Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, Decramer MLA, O'Brien M, Schellens JHM, et al. Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 835-42.