

ORIGINALES

## Efectividad de un protocolo consensuado para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

M<sup>a</sup> Á. Pardo\*, I. Lahmar, A. Raymundo, M<sup>a</sup> D. Camacho, M. Martínez, A. Talens, N. Bujaldón y M<sup>a</sup> T. Aznar

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la efectividad de un protocolo consensuado para la prevención de NVIQ en nuestro centro y la adherencia de las prescripciones al mismo.

**Método:** Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron pacientes tratados con quimioterapia (QT) en los que fue posible un seguimiento de 120 horas tras el ciclo. Se evaluó la respuesta al tratamiento, medida como: respuesta completa (RC) (ausencia de náuseas y vómitos, sin necesidad de tratamiento adicional en las 120 posteriores al ciclo), respuesta aguda (RA) (en las primeras 24 horas) y tardía (RT) (entre las 24 y las 120 horas), según si se ajustaban o no al protocolo del hospital. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, analizando los diferentes factores riesgo y la adherencia al protocolo del hospital.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 167 pacientes en los que se observó una RC en el 71,9% de los casos (88,9% RA y 73,7% RT), con ausencia de vómitos en el 89,8%. El 7,2% de los casos no se ajustaron al protocolo. No se encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento entre los pacientes que se ajustaron o no al protocolo (RC, RA o RT) pero si en la aparición de vómitos (8,3% vs 36,4%,  $p = 0,014$ ).

**Conclusión:** La efectividad de nuestro protocolo es buena especialmente en el control de los vómitos aunque las náuseas en la fase retardada siguen siendo un problema sin resolver. El control de vómitos es peor en los pacientes que no se ajustan al protocolo.

### Effectiveness of a consensus protocol for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting

#### Abstract

**Objective:** To assess the effectiveness of a consensus protocol for the prevention of CINV at our institution and level of adherence to it.

**Method:** Prospective observational study. Patients treated with chemotherapy (CT) in whom a 120-hour follow-up was made after the cycle were included. We assessed the response to the therapy, categorized as: complete response (CR) (absence of nausea and vomiting, without the need of additional treatment within the 120 hours following the cycle), acute response (AR) (within the first 24 hours) and delayed response (DR) (within 24 and 120 hours), depending on whether or not these were adjusted to the hospital protocol. A descriptive statistical analysis was performed analyzing the different risk factors and level of adherence to the hospital protocol.

**Results:** A total of 167 patients were included in whom CR was observed in 71.9% of the cases (88.9% AR and 73.7% DR), with absence of vomiting in 89.8%. Seven point two percent of the cases did not adhere to the protocol. There were no differences in treatment response between the patients adhering and adhering to the protocol (CR, AR o DR) but yes in vomiting occurrence (8.3% vs. 36.4%,  $p = 0.014$ ).

**Conclusion:** The effectiveness of our protocol is good specially for controlling the vomiting although nausea during the delayed phase still is a not resolved matter. Vomiting control is poorer in those patients not adjusting to the protocol.

#### PALABRAS CLAVE

Náuseas; Vómitos; Quimioterapia antineoplásica; Prevención

#### KEYWORDS

Nausea; Vomiting; Antineoplastic chemotherapy; Prevention

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pardo\_man@gva.es (M<sup>a</sup> A. Pardo).

## Introducción

Las náuseas y los vómitos son dos de los efectos adversos más frecuentes relacionados con la quimioterapia. Su importancia radica en la reducción de la calidad de vida que sufren los pacientes debido a la aparición de multitud de consecuencias clínicas, tanto físicas como psicológicas, llegando a provocar el abandono por parte del paciente de un tratamiento potencialmente beneficioso<sup>1,2</sup>.

Los factores que afectan a la incidencia y severidad de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) son dependientes del tratamiento y de la variabilidad individual del paciente<sup>2-3</sup>. El potencial emetógeno de los agentes quimioterápicos usados suele clasificarse según la escala propuesta por Hesketh<sup>4</sup> y Grunberg<sup>5</sup> en alto, moderado, bajo y mínimo. La dosis y vía de administración también influyen. En cuanto a las características del paciente, parecen tener más riesgo de padecer NVIQ los pacientes que ya hayan recibido QT previa, las mujeres jóvenes y los pacientes con antecedentes de cinetosis y que sufrieron emesis en ciclos previos, entre otros factores, mientras que el riesgo se reduce en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol<sup>3</sup>.

En los últimos 20 años han ido apareciendo novedades importantes en el tratamiento profiláctico de las NVIQ, como por ejemplo los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, que aportaron un mejor control de la emesis aguda<sup>6</sup> y los antagonistas NK1, con el aprepitant como principal exponente, que añadido a la dexametasona ofrecen un mejor control de la emesis retardada<sup>7,8</sup>. Todos estos avances han impulsado el desarrollo de guías terapéuticas, que recogen los protocolos consensuados por las principales asociaciones de referencia en oncología, como la NCCN<sup>3</sup>, la MASCC/ESMO<sup>9</sup> y ASCO<sup>10</sup>. Existen estudios que avalan la implantación de estas guías para el control óptimo de las NVIQ<sup>6,11</sup>.

El protocolo antiemético del Hospital Universitario de San Juan de Alicante se basa en las principales guías internacionales, introduciendo el palonosetrón como antagonista 5-HT<sub>3</sub> preferente, avalado por estudios que le otorgan una superioridad sobre el resto de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> utilizados tradicionalmente, como el ondansetrón, sobre todo en la emesis retardada<sup>12,13,14</sup>, y recomendado en las guías más recientes<sup>3</sup>.

A pesar de todos estos avances, las NVIQ siguen siendo un problema por solucionar. No existe ningún fármaco que proporcione una protección completa y existen diversos factores que afectan al éxito de la profilaxis de NVIQ.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la efectividad del protocolo consensuado para la prevención de NVIQ en nuestro centro, medida como respuesta completa al tratamiento (ausencia de náuseas y vómitos tras recibir un tratamiento quimioterápico) y la adherencia de las prescripciones al mismo.

## Método

Estudio observacional prospectivo en el que se evaluó la efectividad del protocolo para profilaxis de NVIQ, en pacientes tratados en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

Los criterios de inclusión fueron pacientes que recibieron QT, en el Hospital de Día de Oncología, en los que fuera posible hacer un seguimiento a las 120 horas tras el ciclo actual y que aceptaron participar en el estudio firmando un consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con problemas de comunicación o que no tenían un teléfono disponible para realizar la llamada de seguimiento.

La terapia antiemética según el protocolo del hospital que recibieron los pacientes se muestra en la tabla 1. El protocolo fue diferente según el riesgo emetógeno del esquema quimioterápico utilizado. Para identificar el riesgo se siguió la clasificación de la NCCN (basado en la clasificación de Hesketh y Grunberg)<sup>3</sup>. Se definió de forma consensuada con los servicios de Oncología y Hematología la pauta antiemética idónea para cada esquema quimioterápico. El protocolo constaba de una pauta de primera elección que debe usarse en los inicios de tratamiento en pacientes sin otros factores de riesgo y una pauta alternativa que se podía usar, en pacientes en los que se preveía una mayor predisposición a sufrir NVIQ o que los hubieran sufrido en un ciclo anterior.

La prescripción de la profilaxis antiemética se realizó de forma electrónica mediante el programa informático Oncofarm®. Cada esquema quimioterapéutico tenía asociado la pauta antiemética de primera elección o alternativa que el médico pudo seleccionar en el momento de la prescripción. El farmacéutico se encargó de validar esta prescripción. En algunos casos la prescripción se realizó de forma manual.

La variable principal del estudio fue: Respuesta completa al tratamiento (RC) definida como ausencia de náuseas y vómitos en las 120 horas siguientes a la QT sin necesidad de terapia de rescate. Como variables secundarias: Respuesta aguda (RA) definida como ausencia de náuseas y vómitos en las primeras 24 horas tras la QT y respuesta tardía (RT) definida como ausencia de náuseas y vómitos entre las 24 y las 120 horas tras la QT, igualmente sin necesidad de terapia de rescate.

Se recogieron características de los pacientes (sexo, edad, diagnóstico), del tratamiento (tipo de QT y riesgo de emesis) y otros factores de riesgo de sufrir NVIQ (cinetosis, emesis gravídica, vómitos en ciclos previos, consumo de alcohol). Igualmente se midió la adherencia de los tratamientos al protocolo antiemético del hospital, estratificado por riesgo de emesis según el protocolo y utilización de la pauta de primera elección o alternativa.

La recogida de datos se realizó mediante entrevista directa al paciente en el momento que recibió su QT para recoger los datos basales y vía telefónica a las 120 horas

**Tabla 1.** Protocolo de tratamiento consensuado en nuestro centro

Riesgo de emesis según esquema quimioterápico	Pauta primera elección	Pauta alternativa
<b>Riesgo alto (&gt; 90%)</b>	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 125 mg VO</li> <li>2. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>3. Dexametasona 12 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>4. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 3</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 4</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol>	<p>Valorar riesgo de paciente</p>
<b>Riesgo moderado</b>	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>2. Dexametasona 20 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>3. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2-4 (opcional)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8-12 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol>	<p><b>Día 2-4 (opcional)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8-12 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Pauta alternativa</b></p> <p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 125 mg VO</li> <li>2. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>3. Dexametasona 12 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>4. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 3</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aprepitant 80 mg VO</li> <li>2. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h</li> </ol> <p><b>Día 4</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8 mg VO c/24 h o 4 mg VO c/12 h.</li> </ol>
<b>Riesgo bajo</b>	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 4-12 mg VO (o IV) o bien Metoclopramida 10-40 mg VO c/4-6 h PRN</li> <li>2. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir c/4-6 h si precisa</li> </ol>	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Palonosetron 0,25 mg IV directa (en unos 30 segundos)</li> <li>2. Dexametasona 20 mg IV en 100 ml SF en 15 min</li> <li>3. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa los días 1 a 4</li> </ol> <p><b>Día 2-4</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 8-12 mg VO (o IV) c/24 h</li> <li>2. Metoclopramida 10-20 mg VO c/4-6 h si precisa</li> </ol>
<b>Riesgo mínimo</b>	Sin profilaxis antiemética	<p><b>Día 1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dexametasona 4-12 mg VO (o IV)</li> <li>2. Metoclopramida 10-40 mg VO c/4-6 h si precisa</li> <li>3. <i>Opcional:</i> Lorazepam 0,5-2 mg VO, repetir cada 4-6 h si precisa</li> </ol>

post tratamiento para medir la respuesta. La información sobre el esquema quimioterápico y la pauta antiemética se obtuvo del programa informático Oncofarm®.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, estratificando la respuesta por grupo de riesgo de emesis, analizando los diferentes factores riesgo propios del paciente y la adherencia al protocolo del hospital. Para comparar dos grupos se utilizó la prueba de X<sup>2</sup> o la exacta de Fisher, valores de  $p < 0,05$  se consideró como diferencias estadísticamente significativas. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

## Resultados

Se incluyeron un total de 178 pacientes atendidos en Hospital de Día de Oncología en noviembre y diciembre de 2009. El seguimiento de 5 días se completó en 167 (93,8%). La causa de no seguimiento fue no contestar a nuestra llamada telefónica (3,4%) o por tener dificultades de comunicación con el paciente (2,8%). Las características de estos se muestran en la tabla 2.

La pauta antiemética utilizada, en el 72,5% de los casos fue la pauta de primera elección de nuestro protocolo, en el 20,4% la pauta alternativa y el 7,2% de los casos no se ajustó al protocolo. De los casos que no se ajustaron al protocolo, 9 (75%) pertenecían al grupo de alto riesgo. Solamente 2 pacientes del grupo de riesgo moderado recibieron la pauta antiemética alternativa que incluía aprepitant, ambos mujeres con factores predisponentes<sup>5</sup>.

En la respuesta completa al tratamiento, no se encontraron diferencias significativas por sexo. Al evaluar por riesgo de emesis y por sexo se observó una diferencia en los pacientes que recibieron QT moderadamente emetógena (hombres 85% vs mujeres 50%,  $p = 0,02$ ). No se observaron diferencias en la respuesta completa entre grupos de edad ni según su grado ECOG. Sin embargo existe una tendencia a una peor respuesta en los pacientes menores de 50 años en la aparición de vómitos (18,9% vs 7,7%,  $p = 0,05$ ) y en la respuesta aguda en pacientes con ECOG  $> 2$  (71,4% vs 91,2%,  $p = 0,06$ ).

La respuesta según el riesgo emetógeno de la QT y la pauta antiemética recibida se detalla en la tabla 3. De los 17 pacientes que sufrieron vómitos solamente 6 tuvieron más de 2 episodios y de estos, 2 pacientes necesitaron ser ingresados en el hospital o recibir terapia IV para tratar los vómitos.

De los 7 pacientes que recibieron QT moderadamente emetógena y que vomitaron, 5 fueron mujeres en tratamiento con carboplatino y 2 con oxaliplatino, todas ellas habían sufrido vómitos en un ciclo anterior y recibieron la pauta antiemética de primera elección.

En el grupo de pacientes con bajo y mínimo riesgo, se utilizó la pauta antiemética alternativa en el 21,8% y en el 53,8%, respectivamente. En este último es importante destacar que 9 de las 10 pacientes en tratamiento con

trastuzumab en monoterapia sufrieron náuseas y/o vómitos en ciclos anteriores con QT altamente emetógena (por ejemplo con antraciclinas + ciclofosfamida).

De los 12 (7,2%) pacientes que no se ajustaron al protocolo, 10 eran mujeres y 9 recibieron QT de alto riesgo: dos pacientes con ca. ORL y uno de pulmón en tratamiento con cisplatino  $> 50$  mg/m<sup>2</sup>, cinco pacientes con cáncer de mama que recibían su primer ciclo de QT con una asociación de antraciclina + ciclofosfamida y un paciente con linfoma de Hodking en tratamiento con el esquema ABVD (adriamínica, bleomicina, vinblastina, dacarbacina). Ninguno de los pacientes recibió aprepitant.

No se encontraron diferencias significativas en la respuesta de los pacientes que se ajustaban o no al protocolo del hospital. La RC fue 73,1% vs 54,5% ( $p = 0,19$ ), RA 89,7 vs 72,7% ( $p = 0,22$ ) y RT 74,4% vs 63,6% ( $p = 0,67$ ). Sí se encontraron diferencias en los pacientes que tuvieron episodios de emesis con un 8,3% de pacientes en el grupo de pacientes que se ajustaron al protocolo vs 36,4% en los que no se ajustaron ( $p = 0,014$ ).

## Discusión

Los resultados sugieren que el protocolo utilizado en nuestro centro es adecuado para prevenir las NVIQ. La efectividad del mismo se puede considerar muy buena con un control de los vómitos alto especialmente en los pacientes que se ajustaban al protocolo. Existen numerosos ejemplos de que el seguimiento de un protocolo o guía de tratamiento produce mejor respuesta al tratamiento<sup>6,12,16,17,18</sup>.

En principio, las náuseas son un problema todavía sin resolver en nuestra población. Este problema que se ha observado también en otros estudios<sup>17,19</sup>. Es especialmente importante en la fase tardía (entre las 24 y las 120 horas tras la QT) en mujeres y con esquemas quimioterápicos de moderado y alto riesgo emetógeno. Algunos ensayos clínicos no consideran las náuseas como falta de respuesta, sin embargo esto los expertos consideran que este debe ser el foco de atención en el futuro<sup>9</sup>.

El control de los vómitos en los pacientes que reciben QT de alto riesgo es bueno en los pacientes que se ajustan al protocolo (pacientes que recibieron la triple terapia (aprepitant, palonosetron, dexametasona), comparado con los que no se ajustan al protocolo (pacientes que recibieron palonosetron asociado a dexametasona u otra combinación). La falta de adherencia al protocolo en el grupo de alto riesgo se debe principalmente a que la inclusión de aprepitant como primera elección en el protocolo es un cambio relativamente reciente en nuestro centro. Durante el estudio, en el sistema de prescripción informatizado Oncofarm® existía la posibilidad de elegir la pauta que no incluía aprepitant y algunas prescripciones, especialmente el primer ciclo se realizaron de forma manual. Esto se ha subsanado revisando todos los protocolos informatizados y eliminando la prescripción ma-

**Tabla 2.** Características y factores de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio por grupo de riesgo

	Alto Riesgo	Moderado	Bajo	Mínimo	TOTAL
<b>N (%)</b>	27 (16,2%)	50 (29,9%)	52 (31,1%)	38 (22,8%)	167 (100%)
<b>Factores de riesgo</b>					
Mujer	19 (70,4%)	30 (60,0%)	25 (48,1%)	63,2% (24)	58,7% (98)
Edad < 50 años	8 (29,6%)	10 (20,0%)	8 (15,4%)	11 (28,6%)	37 (22,2%)
Cinetosis	4 (14,8%)	6 (12,0%)	4 (7,7%)	8 (21,1%)	22 (13,2%)
Emesis gravídica	8 (29,6%)	10 (20,0%)	9 (17,6%)	15 (39,5%)	42 (25,3%)
Emesis ciclo anterior	8 (30,8%)	17 (34,0%)	15 (29,4%)	17 (44,7%)	57 (34,5%)
Naive	7 (26,9%)	5 (10%)	4 (7,7%)	2 (5,3%)	18 (10,9%)
ECOG > 2	5 (18,5%)	3 (6,0%)	4 (7,7%)	2 (5,3%)	14 (8,4%)
<b>Diagnóstico</b>					
Ca. Mama	10 (37,0%)	7 (14,0%)	13 (25%)	20 (52,6%)	50 (29,9%)
Ca. Colon/Recto	0	21 (42,0%)	4 (7,7%)	10 (26,3%)	35 (21,0%)
Ca Pulmón	6 (22,2%)	4 (8,0%)	13 (25,0%)	0	23 (13,8%)
Otros	11 (40,7%)	18 (36,0%)	22 (42,3%)	8 (21,1%)	59 (35,3%)

**Tabla 3.** Respuesta al tratamiento profiláctico según riesgo y pauta antiemética

<b>N (%)</b>		<b>N</b>	<b>RC</b>	<b>No vómitos</b>	<b>RA</b>	<b>RT</b>
<b>TOTAL</b>		<b>167</b>	<b>120 (71,9%)</b>	<b>150 (89,8%)</b>	<b>148 (88,6%)</b>	<b>123 (73,7%)</b>
<b>Alto</b>	1 <sup>a</sup> Elección	18	8 (44,4%)	15 (83,3%)	15 (83,3%)	8 (44,4%)
	Alternativa	-	-	-	-	-
	No protocolo	9	4 (44,4%)	5 (55,6%)	6 (66,7%)	5 (55,6%)
	Total	27	12 (44,4%)	20 (74,1%)	21 (77,8%)	13 (48,1%)
<b>Moderado</b>	1 <sup>a</sup> Elección	48	31 (64,6%)	41 (85,4%)	40 (83,3%)	31 (64,6%)
	Alternativa	2	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)	1 (50%)
	No protocolo	0	0	0	0	0
	Total	50	32 (64%)	43 (86,0%)	42 (84%)	32 (64%)
<b>Bajo</b>	1 <sup>a</sup> Elección	38	29 (76,3%)	36 (94,7%)	35 (92,1%)	31 (81,6%)
	Alternativa	12	11 (91,7%)	12 (100%)	11 (91,7%)	11 (91,7%)
	No protocolo	2	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (50%)
	Total	52	41 (78,8%)	49 (94,2%)	48 (92,3%)	43 (82,7%)
<b>Mínimo</b>	1 <sup>a</sup> Elección	17	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)
	Alternativa	20	17(85,3%)	20 (100%)	19 (95,0%)	17 (85,3%)
	No protocolo	1	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
	Total	38	35 (92,1%)	38 (100%)	37 (97,4%)	35 (92,1%)

**Tabla 4.** Respuesta al tratamiento profiláctico según sexo y riesgo de emesis

		N	RC	No vómitos	RA	RT
TOTAL	Hombre	69	54(78,3%)	64(92,8%)	65 (94,2%)*	56 (81,2%)*
	Mujer	98	66 (67,3%)	86 (87,8%)	83 (84,7%)	67 (68,4%)
Alto	Hombre	8	4 (50,0%)	7 (87,5%)	6 (75,0%)	4 (50,0%)
	Mujer	19	8 (42,1%)	13 (68,4%)	15 (78,9%)	9 (47,4%)
Moderado	Hombre	20	17 (85,0%)*	19 (95,0%)	20 (100%)*	17 (85,0%)*
	Mujer	30	15 (50,0%)	24 (80,0%)	22 (73,3%)	15 (50,0%)
Bajo	Hombre	27	19 (70,4%)	24 (88,9%)	25 (92,6%)	21 (77,8%)
	Mujer	25	22 (88,0%)	25 (100%)	23 (92,0%)	22 (88,0%)
Mínimo	Hombre	14	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	17 (100%)
	Mujer	24	21(87,5%)	24 (100%)	13 (95,8%)	21 (87,5%)

nual, por lo que esperamos que de aquí en adelante el uso de aprepitant en los protocolos de alto riesgo sea habitual. Otro problema surgió en los pacientes que no podían tragar los comprimidos de aprepitant como el caso de cáncer ORL, que se solucionará con la comercialización de los derivados de aprepitant vía IV<sup>20</sup>.

Respecto a los pacientes de riesgo moderado, se observa un cumplimiento del protocolo en el 96% de los pacientes. En este grupo, solamente dos pacientes recibieron la pauta antiemética alternativa. Entre los pacientes que recibieron la pauta de primera elección y que no respondieron completamente se encontraban mujeres, con factores de riesgo asociados, en los que se debería haber considerado el uso de aprepitant. La organización NCCN recomienda el uso de aprepitant en pacientes en tratamiento con derivados del platino (oxaliplatino, carboplatino) entre otros ya que considera a estos fármacos más emetógenos que otros fármacos clasificados en el mismo grupo de riesgo (igualmente se aplica para antraciclinas, ifosfamida, irinotecan y metotrexate)<sup>3</sup>. Por tanto los pacientes con otros factores predisponentes deben ser evaluados individualmente. Sería interesante establecer un modelo predictivo según las características del paciente y de la QT que recibe para determinar que pacientes se beneficiarían de la pauta alternativa. Estudios que incluyen palonosetron y aprepitant en pacientes que reciben QT moderadamente emetógena muestran una respuesta 76% (considerada como no vómitos ni necesidad de rescate) en fase aguda y 66% en la retardada con control casi total de los vómitos<sup>21</sup>.

El grupo de pacientes tratado con QT con bajo o mínimo riesgo en cambio, recibe la pauta alternativa en un porcentaje bastante alto de los pacientes (21,8% y 53,8%, respectivamente) lo que nos hace sospechar de un uso innecesario de antieméticos. El sobretratamiento

en este tipo de pacientes ha sido observado en algunos estudios<sup>22</sup>. Roila et al. detectaron un porcentaje de prescripciones inadecuadas entre el 47% y 65%. Esto nos lleva a un gasto innecesario y a potenciales efectos adversos debidos a la medicación que podrían ser evitables<sup>23</sup>. Los autores sugieren como método que podría reducir el uso innecesario de antieméticos, realizar una auditoría periódica de su uso y el feedback a los profesionales.

Queremos destacar el alto porcentaje de mujeres en tratamiento con trastuzumab en monoterapia que sufrieron náuseas en este ciclo o en ciclos anteriores, a pesar incluso de recibir tratamiento antiemético. Esto podría estar relacionado con los tratamientos altamente emetógenos que recibieron en el pasado, con la ansiedad que les produce recibir QT intravenosa, o que esté asociado a un ciclo de tratamiento que incluye fármacos más emetógenos que recibe otro día del ciclo. Por ello no podemos subestimar la ocurrencia de náuseas y vómitos en este tipo de pacientes.

No existen ensayos clínicos que identifiquen cuál es la pauta antiemética óptima para QT con moderado y bajo riesgo. La MASCC sugiere que la observación directa, el seguimiento y la evaluación de la respuesta de forma sistemática, nos va a proporcionar probablemente, el método más fiable para valorar la emetogenicidad de estos agentes<sup>23</sup>.

Una limitación importante de nuestro estudio es que no se estudió el cumplimiento del tratamiento antiemético en domicilio. Tampoco se estudiaron otros factores que puedan aumentar el riesgo de emesis como mucositis, estreñimiento, ansiedad o depresión.

Este estudio nos ha servido para identificar algunos puntos a mejorar en nuestro protocolo. En primer lugar, se ha realizado una revisión del sistema informático y se

esta trabajando para eliminar la prescripción manual. Con esto se pretende disminuir al mínimo los posibles errores de prescripción que conducen a que el paciente no reciba la pauta más adecuada.

Además es necesario establecer un método para valorar de forma más objetiva el riesgo de náuseas y vómitos según las características de los pacientes especialmente en mujeres con tratamientos de riesgo alto y moderado que nos ayuden en la selección de la pauta de primera elección o la alternativa, para aumentar la eficiencia de nuestro protocolo y disminuir el uso innecesario de antieméticos.

En conclusión, nuestro protocolo es efectivo para prevenir NVIQ, especialmente en el control de vómitos y náuseas en la fase aguda. La náuseas en la fase retardada siguen siendo un problema que debemos atajar especialmente en la población de más riesgo. Para ello estamos desarrollando protocolos que garanticen el cumplimiento del tratamiento domiciliario, e intervenciones educativas sobre medidas no farmacológicas para disminuir su incidencia.

## Bibliografía

- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008;358:2482-94.
- Glaus A, Knipping C, Morant R, Böhme C, Lebert B, Beldermann F, Glawogger B, Ortega PF, Hüsler A, Deuson R. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. *Support Care Cancer*. 2004;12:708-15.
- National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology V.1.2012. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf)
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;10(7):103-9.
- Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: an update. *Support Care Cancer*. 2005;13:80-4.
- Nolte MJ, Berkery R, Pizzo B, Baltzer M, Grossano D, Lucarelli CD, et al. Assuring the optimal use of serotonin antagonist antiemetics: the process for development and implementation of institutional antiemetic guidelines at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 1998;16:771-8.
- Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs*. 2009;69(13):1853-78.
- Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, et al. Establishing the dose of the oral NK1 Antagonist Aprepitant for the prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting. *Cancer*. 2003;97(9):2290-300.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology*. 2010;21(5):232-43.
- 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(31):4189-98.
- Grunberg SM, Clark-Snow R, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. *Support care cancer*. 2010;(18)1:1-10.
- Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler HG, Deuson R, Thödtmann J, Lordick F. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol*. 2004;15:526-36.
- Rojas C, Stathis M, Thomas GA, Massuda EB, Alt J, Zhang J, et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT3 Receptor. *Anesth Analg*. 2008 Aug;107(2):469-78.
- Rubenstein EB. Palonosetron: a unique 5-HT3 receptor antagonist indicated for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004; May;2(5):284-9.
- Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:115-24.
- Huertas-Fernández MJ, Martínez-Bautista MJ, Sánchez-Martínez I, Zarzuela-Ramírez M, Baena-Cañada JM. Análisis de la efectividad de un protocolo de antiemesis implantado en la Unidad de Oncología. *Farm Hosp*. 2010. doi: 10.1016/j.farma.2009.11.001
- Mertens WC, Higby DJ, Brown D, et al. Improving the care of patients with regard to chemotherapy-induced nausea and emesis: the effect of feedback to clinicians on adherence to antiemetic prescribing guidelines. *J Clin Oncol*. 2003;21:1373-8.
- M. Aapro, A. Molassiotis, M. Dicato, I. Peláez, Á. Rodríguez-Lescure, D. Pastorelli, L. Ma, T. Burke, A. Gu, P. Gascon, F. Roila. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann. Onc*. 2012: mds021v1-mds021.
- Einhorn LH, Brames Mj, Dreicer R, Nichols Cr, Cullen MT, Bubalo J. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer*. 2007;15:1293-300.
- Sankhala KK, Pandya DM, Sarantopoulos J, Soefje SA, Giles FJ, Chawla SP. Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: a focus on aprepitant. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Dec;5(12):1607-14.
- Grunberg SM, Dugan M, Muss H, Wood M, Burdette-Radoux S, Weisberg T, Siebel M. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009 May;17(5):589-94.
- Tonato M, Clark-Snow R, Osoba D, Del Favero A, Ballatori N, Borjeson S. Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2005;13:109-11.
- Olver I, Clark-Snow RA, Ballatori E, Espersen BT, Bria E, Jordan K. Guidelines for the control of nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. *Support Care Cancer*. 2011 Mar;19 Suppl 1:S33-6.