

# UNIVERSIDAD DE NAVARRA



## TESIS DOCTORAL

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica

### **Optimización de la terapia antiemética en pacientes oncológicos con tumores sólidos atendidos en el Hospital de día de la Clínica Universidad de Navarra**

Trabajo presentado por María Ángeles García del Barrio para obtener el grado de Doctor en Farmacia

**Fdo. M<sup>a</sup> Ángeles García del Barrio**

Pamplona, 2015



El presente trabajo, titulado **“Optimización de la terapia antiemética en pacientes oncológicos con tumores sólidos atendidos en el Hospital de día de la Clínica Universidad de Navarra”**, presentado por Dña. María Ángeles García del Barrio para optar al grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado bajo nuestra dirección en la Clínica Universidad de Navarra. Estimamos que puede ser presentado al tribunal que lo ha de juzgar.

Y para que así conste, firman la presente:

Fdo. Dra. Azucena Aldaz Pastor

Fdo. Dr. Salvador Martín Algarra

Pamplona, 2015



*A mis padres*  
*A mis hermanos*  
*A toda mi gran familia*



*“Sabía que lo que el hombre construye  
también lo construye un poco a él”*

Sándor Márai





## Agradecimientos

En primer lugar quisiera agradecer su colaboración a los pacientes de la Clínica Universidad de Navarra. Sin ellos no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

A mis directores, la Dra. Azucena Aldaz y el Dr. Salvador Martín Algarra. Ellos me han acompañado con sus orientaciones y de ellos he recibido estímulo en el momento preciso. Sin su dirección este proyecto no hubiera llegado a término. A ambos, mi más sincero agradecimiento.

Mi gratitud se dirige también al Servicio de Farmacia y al Departamento de Oncología Médica, que me han brindado la oportunidad de realizar este trabajo. Y al personal del Hospital de Día por su colaboración en la etapa de recogida de datos. Es gratificante comprobar los frutos de un trabajo en equipo.

No puedo dejar de mencionar a mis colegas de trabajo. Todo proyecto de investigación en un centro de carácter asistencial supone un plus, no sólo para el doctorando sino para todo el equipo. Así que, muchas gracias a todos ellos.

Por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido se dirige a mis padres. Ellos han marcado una parte importante de mi trayectoria profesional. Es difícil establecer la contribución que ha tenido cada uno en este recorrido. Pero es seguro que no falto a la verdad al decir que, por mi madre soy farmacéutica y por mi padre espero hoy llegar a ser doctora. Su influencia siempre positiva ha venido marcada por la más profunda libertad, lo que me hace sentir que su mérito es aún mayor.

Esta tesis, es fruto también del apoyo del resto de mi familia. Sería imposible detallar qué parte de este trabajo les corresponde. Hay quienes me han precedido en el camino y ya son doctores; hay quienes lo serán en breve y me atrevo a aventurar que otros seguirán esta estela en un plazo no muy lejano. Algunos han tenido un protagonismo más evidente, pero todos me han acompañado en el camino, sin que para ello haya sido obstáculo la distancia física. Cada uno sabe la parte que ha tenido en este "hito" y sabe también del agradecimiento que le debo.

Finalmente quiero dirigir unas palabras a todas mis amistades. El apoyo y estímulo de los amigos es imposible de medir, pero en los proyectos de esta envergadura se comprueba el valor intangible de la amistad. Esta colaboración tan desapercibida no ha sido por ello menos relevante. A todos ellos les dirijo con agradecimiento estas letras.



# Índice

---

<b>1. Introducción</b> .....	<b>17</b>
1.1. Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia .....	19
1.2. Fisiopatología de la emesis .....	24
1.2.1. Mecanismos fisiopatológicos .....	24
1.2.2. Neurotransmisores .....	25
1.2.3. Tratamiento farmacológico.....	26
1.3. Factores de riesgo relacionados con la emesis .....	30
1.3.1. Relacionados con el tratamiento antitumoral .....	30
1.3.2. Relacionados con el paciente.....	34
1.3.3. Relacionados con el tratamiento antiemético .....	36
1.4. Situación actual de las guías .....	36
<b>2. Justificación</b> .....	<b>43</b>
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>47</b>
3.1. Objetivo general .....	49
3.2. Objetivos específicos .....	49
<b>4. Pacientes, material y métodos</b> .....	<b>51</b>
4.1. Diseño del estudio .....	53
4.2. Consideraciones éticas.....	54
4.3. Conceptos clave .....	54
4.4. Métodos de medida empleados .....	55
4.4.1. Medida de náuseas y vómitos.....	56
4.4.2. Medida de calidad de vida .....	60
4.4.3. Versión final del Diario de Recogida de Náuseas y Vómitos .....	61
4.5. Descripción de las variables analizadas .....	63
4.5.1. Variables demográficas .....	63
4.5.2. Variables antropométricas.....	63
4.5.3. Variables clínicas .....	64
4.5.4. Variables de tratamiento .....	65
4.6. Datos de respuesta emética y calidad de vida .....	66
4.6.1. Control de la sintomatología emética .....	66
4.6.2. Calidad de vida medida mediante el cuestionario FLIE.....	67
4.7. Efectos adversos relacionados con los antieméticos .....	67
4.8. Tratamiento de los datos .....	68
4.9. Análisis estadístico .....	68

<b>5. Resultados .....</b>	<b>71</b>
5.1. Descriptiva de los pacientes.....	74
5.1.1. Variables demográficas .....	74
5.1.2. Variables antropométricas .....	75
5.1.3. Variables clínicas .....	76
5.1.4. Variables de tratamiento.....	79
5.2. Datos de respuesta emética y calidad de vida .....	91
5.2.1. Control de sintomatología emética .....	91
5.2.2. Impacto en la calidad de vida (ICV) .....	131
5.2.3. Efectos adversos relacionados con los fármacos antieméticos.....	143
5.3. Relación de la respuesta emética con factores de riesgo .....	148
5.4. Adherencia a las Guías antieméticas y su repercusión .....	151
<b>6. Discusión .....</b>	<b>157</b>
6.1. Instrumentos de medida .....	159
6.2. Descriptiva de los pacientes.....	160
6.2.1. Variables demográficas y antropométricas.....	160
6.2.2. Variables clínicas .....	161
6.2.3. Variables de tratamiento.....	165
6.3. Datos de respuesta emética y calidad de vida .....	171
6.3.1. Descripción general de la sintomatología emética .....	172
6.3.2. Impacto en la calidad de vida .....	182
6.3.3. Efectos adversos relacionados con los fármacos antieméticos.....	186
6.4. Relación de la respuesta emética con factores pronóstico.....	189
6.4.1. Factores pronóstico tradicionales .....	189
6.4.2. Otros factores.....	194
6.4.3. Algoritmos de riesgo de emesis de aplicación clínica.....	195
6.5. Adherencia a las Guías de antiemesis y repercusión .....	198
<b>7. Conclusiones .....</b>	<b>201</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>205</b>

---

<b>Anexo 1.</b>	Cuestionarios a cumplimentar en el Hospital de día .....	225
<b>Anexo 2.</b>	Diario de recogida de náuseas y vómitos.....	227
<b>Anexo 3.</b>	Clasificación del número de vómitos según CTCAE.....	235
<b>Anexo 4.</b>	Cuestionario FLIE ( <i>Functional Living Index-Emesis</i> ).....	236
<b>Anexo 5.</b>	Clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad .....	238
<b>Anexo 6.</b>	Adaptación de la clasificación de tumores de NCCN según su localización anatómica .....	238
<b>Anexo 7.</b>	Escala ECOG de valoración del estado general del paciente.....	239
<b>Anexo 8.</b>	Clasificación Funcional NYHA .....	239
<b>Anexo 9.</b>	Clasificación de la <i>National Kidney Foundation</i> (NKF).....	240
<b>Anexo 10.</b>	Clasificación Child-Pugh (Insuficiencia hepática) .....	240
<b>Anexo 11</b>	Escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (HAD) .....	241
<b>Anexo 12.</b>	Grupos de premedicación .....	242
<b>Anexo 12.</b>	<b>BIS</b> Premedicación DOCETAXEL según protocolo CUN .....	242
<b>Anexo 13.</b>	Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con emesis .....	243
<b>Anexo 14.</b>	Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con vómitos .....	244
<b>Anexo 15.</b>	Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con náuseas .....	245
<b>Anexo 16.</b>	Tabla comparativa de esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con emesis vs. pacientes con vómitos .....	246
<b>Anexo 17.</b>	Tabla comparativa de los esquemas antineoplásicos que originaron síntomas en cada una de las fases.....	247
<b>Anexo 18.</b>	Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con impacto en la calidad de vida (ICV) .....	248

## Abreviaturas

<b>ABC</b>	Área bajo la curva
<b>AC</b>	Antraciclina + Ciclofosfamida
<b>AR-5HT3</b>	Antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina subtipo 3
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>ASHP</b>	<i>American Society of Health-System Pharmacists</i>
<b>BZD</b>	Benzodiazepinas
<b>CCR</b>	Carcinoma colorrectal
<b>CEIC</b>	Comité de Ética e Investigación Clínica
<b>CNMP</b>	Carcinoma no microcítico de pulmón
<b>CT</b>	Control total
<b>CUN</b>	Clínica Universidad de Navarra
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CV</b>	Calidad de vida
<b>EA</b>	Efecto(s) adverso(s)
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>ECOG</b>	Estado general según <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>ED</b>	Escala(s) discreta(s)
<b>EPN</b>	Escala(s) de puntuación numérica
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>EVA</b>	Escala(s) visual(es) analógica(s)
<b>FA</b>	Fase aguda
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FLIC</b>	<i>Functional Living Index-Cancer</i>
<b>FLIE</b>	<i>Functional Living Index-Emesis</i>
<b>FT</b>	Fase tardía
<b>GN</b>	Grado de náusea
<b>GNFA</b>	Grado de náusea en fase aguda
<b>GNFT</b>	Grado de náusea en fase tardía
<b>GSC</b>	Guías de las Sociedades Científicas
<b>HAD</b>	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
<b>HD</b>	Hospital de día

<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICV</b>	Impacto en la calidad de vida
<b>IH</b>	Insuficiencia hepática
<b>IGAR</b>	<i>Italian Group for Antiemetic Research</i>
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>IR</b>	Insuficiencia renal
<b>MASCC</b>	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>
<b>MAT</b>	<i>MASCC Antiemesis Tool</i>
<b>min</b>	Mínimo
<b>max</b>	Máximo
<b>n</b>	Tamaño muestral
<b>N sin V</b>	Náuseas sin vómitos
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NE</b>	Nivel emetógeno
<b>NK</b>	Neurokinina
<b>NKF</b>	<i>National Kidney Foundation</i>
<b>NTs</b>	Neurotransmisores
<b>NV</b>	Náuseas y/o vómitos
<b>NVIQ</b>	Náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PC</b>	Protección completa
<b>PCUN</b>	Profilaxis consensuada en la CUN
<b>PE</b>	Poder emetógeno
<b>PG</b>	Periodo Global
<b>QAE</b>	Quimioterapia altamente emetógena
<b>QME</b>	Quimioterapia moderadamente emetógena
<b>QMT</b>	Quimioterapia
<b>RC</b>	Respuesta completa
<b>RCFA</b>	Respuesta completa en fase aguda
<b>RCFT</b>	Respuesta completa en fase tardía
<b>RDT</b>	Radioterapia

<b>RLS</b>	Regresión logística simple
<b>RLM</b>	Regresión logística múltiple
<b>RLME</b>	Regresión logística múltiple escalonada
<b>RQMT</b>	Radio-quimioterapia
<b>SC</b>	Superficie corporal
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>ZQG</b>	Zona quimio-receptora gatillo



## **1. Introducción**

---



## 1. Introducción

---

### 1.1 Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes actualmente en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia, su mortalidad, el sufrimiento humano que provoca, los recursos sanitarios que consume y los interrogantes sobre su etiología (Libro Blanco de La Oncología en España, 2007).

El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de tumores malignos y la mayor supervivencia de los enfermos de cáncer, han conducido a un aumento significativo del número de pacientes con esta patología. A principios del siglo XX, se producían aproximadamente 10.000 muertes por cáncer en el mundo, mientras que en el año 2012, sólo en España, se produjeron 237.335 defunciones por esta patología según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Es difícil conocer con exactitud los pacientes que recibirán quimioterapia (QMT) en un lugar y tiempo determinados ya que los datos de incidencia, prevalencia o mortalidad no dan una idea exacta al respecto. La QMT se puede iniciar en el momento del diagnóstico o más adelante. Su empleo dependerá del estado general del paciente, el tipo de tumor, el grado de extensión de la enfermedad, etc. En cualquier caso, se ha postulado que un 60-65% de los enfermos con cáncer necesitarán tratamiento oncológico médico a lo largo de su evolución y muchos de ellos serán sometidos a tratamiento de QMT.

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) han sido uno de los problemas más relevantes asociados al empleo de fármacos citostáticos y su prevención forma parte de las estrategias básicas y fundamentales para una adecuada tolerancia y adherencia terapéutica.

Antes de seguir adelante vamos a definir algunos conceptos que nos serán de utilidad a la hora de aproximarnos al problema:

- **Vómito:** reflejo que conduce a la expulsión del contenido del estómago a través de la boca

- **Arcada:** se produce el reflejo del vómito pero sin expulsión de contenido del estómago
- **Episodio emético:** vómitos + arcadas
- **Náusea:** sensación de que se va a vomitar sin que llegue a desencadenarse el reflejo del vómito
- **Emesis aguda:** la que aparece durante las primeras 24 horas tras la QMT
- **Emesis tardía**<sup>1</sup>: la que comienza o persiste más de 24 horas tras el inicio de la QMT
- **Emesis “irruptiva” (Breakthrough):** la que aparece a pesar del empleo de profilaxis antiemética y requiere el uso de tratamiento de rescate (Hawkins & Grunberg, 2009)
- **Emesis refractaria:** la que aparece en los ciclos siguientes cuando la profilaxis o la medicación de rescate no han sido eficaces en el ciclo previo
- **Emesis anticipatoria:** la que aparece antes de un nuevo ciclo de QMT como respuesta aprendida, condicionada por una experiencia de emesis severa y duradera tras un ciclo previo (Hesketh, 2008)

A pesar de los avances conseguidos, sobre todo con la introducción de los antagonistas-5HT3 en los años 90, **más de la mitad** de los pacientes experimentan algún tipo de sintomatología emética durante el tratamiento de QMT. En los últimos trabajos publicados en el contexto de la práctica clínica se recogen incidencias globales del **61-67%** (Cohen et al., 2007; Haiderali et al., 2011; Hilarius et al., 2012). Algunos autores han llegado a situarla en torno al 80% (Nevidjon & Chaudhary, 2010).

Actualmente sabemos que la emesis **tardía** es más frecuente que la **aguda**, aunque muchos pacientes experimentan las dos; que las **náuseas** son más frecuentes que los **vómitos** (Tabla 1.1) (Kris, Urba & Schwartzberg, 2011); y que la aparición de síntomas en fase aguda constituye en sí mismo un factor de riesgo para el desarrollo de emesis tardía (Grunberg et al., 2004).

---

**Tabla 1.1. Incidencia de NVIQ en fase aguda y tardía**

	<b>Grunberg et al., 2004</b>	<b>Cohen et al., 2007</b>	<b>Hilarius et al., 2011</b>
<b>Emesis aguda</b>	13%	14%	10%
<b>Emesis tardía</b>	39%	27%	21%
<b>Náusea aguda</b>	35%	33%	33%
<b>Náusea tardía</b>	56%	54%	63%

---

<sup>1</sup> La distinción entre **emesis aguda** y **tardía** no es sólo temporal sino que existen factores fisiopatológicos que hacen que sean fenómenos diferentes. En la fase aguda está implicada la serotonina, mientras que la emesis tardía parece mediada por la sustancia P.

El problema de las náuseas es de tal entidad que se ha postulado ya un cambio en el planteamiento de los ensayos clínicos con antieméticos: probablemente, en el futuro, el objetivo primario de las investigaciones se centrará en el control de las náuseas, dejando como objetivo secundario el que típicamente se analizaba hasta la fecha: la **respuesta completa** a los tratamientos antieméticos definida como “ausencia de vómitos y no empleo de medicación de rescate”.

Respecto a la emesis anticipatoria, se manejan datos de incidencia muy variables (18-57%) (Kris et al., 2011). Aunque en un primer momento la introducción de los antagonistas-5HT3 pareció cambiar su patrón de presentación (Tabla 1.2) (Aapro, Kirchner & Terrey, 1994) estudios posteriores no han demostrado ese cambio. En cualquier caso su incidencia es menor que la de la emesis tardía y su aparición depende del control post-quimioterapia en ciclos previos. Cualquier esfuerzo realizado en la prevención, se traducirá en un beneficio respecto a los síntomas anticipatorios.

**Tabla 1.2. Incidencia de emesis anticipatoria**

	Wilcox et al., 1982	Aapro et al., 1994	Fdez-Marcos et al., 1996	Morrow et al., 1998b	Roscoe et al., 2000b
Vómitos anticipatorios	33%	2%	11%	8%	>7%
Náuseas anticipatorias		<10%	31%	20%	30%

Finalmente la incidencia del emesis “breakthrough” parece situarse en torno al 28%, lo que demuestra que todavía tenemos mucho por hacer.

El problema no se ciñe sólo al alto porcentaje de pacientes que todavía experimentan NVIQ sino que se añade el hecho de que su incidencia es con frecuencia **subestimada** por el personal sanitario. Grunberg et al. publicaron en el año 2004 un interesante trabajo en el que comparaban la incidencia real de NVIQ con la estimada por oncólogos médicos y enfermeras de oncología. En él comprobaron que la estimada era casi la mitad de la real. En realidad, predecían adecuadamente la incidencia en fase aguda pero **más del 75% subestimaban los efectos en fase tardía**. Los estudios disponibles en este sentido presentan resultados contradictorios (Grunberg et al., 2004; Majem et al., 2011). Pero lo que está claro es que al clínico le es difícil hacer una correcta estimación del riesgo de emesis y es preciso adoptar medidas que le ayuden en este sentido.

Las NVIQ no sólo constituyen un problema por su incidencia y difícil estimación, sino porque continúan siendo uno de los **efectos adversos más temidos**

**por los pacientes** (Tabla 1.3): a lo largo de los años, el desarrollo de nuevas estrategias antieméticas ha modificado ligeramente su posición en el ranking, pero no lo ha hecho desaparecer del Top 5 de los efectos adversos más temidos.

**Tabla 1.3. Efectos adversos más temidos al iniciar un tratamiento de QMT**

	Coates et al., 1983	Griffin et al., 1996	de Boer-Dennet et al., 1997	Lindley et al., 1999	Hofman et al., 2004
1	<b>Vómitos</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Náuseas</b>	Cansancio
2	<b>Náuseas</b>	Cansancio	Caída del pelo	Caída del pelo	<b>Náuseas</b>
3	Caída del pelo	Caída del pelo	<b>Vómitos</b>	Cansancio	Insomnio
4	Pensamientos sobre el tratamiento	Repercusión en la familia	Cansancio	<b>Vómitos</b>	Pérdida de peso
5	Duración del tratamiento	<b>Vómitos</b>	Pinchazos	Cambio gusto	Caída del pelo

Es más, en un estudio llevado a cabo por Dubey et al. en el año 2005, un 73% de los pacientes encuestados afirmaban que, si les fuera solicitada su opinión, elegirían el esquema de QMT en función de los efectos adversos del mismo (asumiendo una eficacia similar). El efecto adverso que más frecuentemente les influía en su elección eran las náuseas y los vómitos (48%) por delante del riesgo de infección, el cansancio o la caída del cabello.

Un control inadecuado de las NVIQ puede conducir a estados de ansiedad antes de un nuevo ciclo de quimioterapia; peor adherencia al tratamiento; pérdida de peso; etc. Hoy en día es infrecuente que las NVIQ condicionen la suspensión de un tratamiento de QMT o deriven en complicaciones severas como las que se producían antiguamente (úlceras esofágicas, neumonías por aspiración o sangrados intracraneales, etc.). Pero conocemos mejor hasta qué punto su aparición influye en la calidad de vida de los pacientes y, sólo por este motivo, se imponen como un problema a resolver.

Se ha comprobado que **un tercio** (37,2%) de los pacientes oncológicos ven reducida su **funcionalidad diaria** debido a las NVIQ y que cuando están mal controlados –con náuseas o vómitos en cualquiera de las dos fases– en el **90%** de los casos los síntomas repercuten en su **calidad de vida** (Haiderali et al., 2011).

En definitiva, la toxicidad que tradicionalmente se ha “permitido” a los tratamientos del cáncer, debería pasar a ser historia; nuestro compromiso con los pacientes exige el desarrollo de estrategias que hagan más tolerables los tratamientos y les permitan el mantenimiento de su vida diaria.

Todo esto hace que la terapia antiemética sea un asunto relevante en cuanto al número de pacientes candidatos a tratamiento, la elección del régimen más adecuado, su repercusión en la calidad de vida y el impacto económico asociado.

Este es el último punto a comentar antes de seguir adelante. En antiemesis hemos podido asentar el principio de que **es mejor prevenir que tratar**. Esto ha hecho que se empleen de manera profiláctica distintas combinaciones de fármacos destinadas a evitar la aparición del problema. Como veremos en seguida, estos fármacos presentan un perfil de seguridad suficientemente favorable como para emplearlos de manera profiláctica: se asume que el beneficio que aportan supera los riesgos de sus efectos adversos. Sin embargo, este punto es preciso confirmarlo en cada paciente concreto. No podemos olvidar que la prevención se aplica a pacientes en riesgo clasificados como tales por un criterio estadístico. Por tanto, es posible que en un paciente concreto los efectos adversos superen el beneficio esperado.

Y en el escenario de la prevención hay otro principio que no podemos olvidar: el coste asociado a una pauta antiemética. No tendría sentido emplear una medicación **para prevenir un posible** efecto adverso, a un precio desproporcionado. Las guías de antiemesis, que repasaremos al final de esta introducción, se basan sobre todo en datos de evidencia respecto a la eficacia y seguridad de los fármacos y los han incorporado a sus recomendaciones sin tener en cuenta criterios de coste-efectividad. En un entorno de recursos limitados como el nuestro, la incorporación de esas guías a la práctica clínica habitual no puede prescindir de un análisis fármaco-económico adecuado. En este sentido hay que tener en cuenta no sólo el coste de los fármacos empleados de manera preventiva, sino también el que genera la aparición del problema en un paciente concreto. En 2007 se publicó un trabajo (Tina Shih, Xu & Elting) que demostró que el coste médico de pacientes con mal control de náuseas y vómitos era un 29,8% superior al de los que no tenían síntomas (lo que suponía unos 1280 \$), y que perdían casi el doble de días de trabajo. Más recientemente un análisis retrospectivo en 19.139 pacientes (entre 2003 y 2007) mostró que un 13,8% de los pacientes requirieron asistencia médica por NVIQ tras su primer ciclo de QMT (Burke, Wisniewski & Ernst, 2011). La media del coste asociado al total de pacientes era de 731 \$, pero ascendía hasta 5.300 \$ en aquellos pacientes que experimentaban síntomas. Un 64% requirieron ingreso hospitalario y en estos casos la media del coste por paciente era de 7,500 \$.

### 1.2. Fisiopatología de la emesis

Para entender el abordaje farmacológico de la emesis conviene conocer los mecanismos fisiológicos que se ponen en marcha cuando se origina el reflejo del vómito. Hasta hace muy poco las NVIQ se habían considerado un único problema. Actualmente las investigaciones han conducido a considerarlos dos fenómenos diferentes.

#### 1.2.1 Mecanismos fisiopatológicos

El vómito es un mecanismo de defensa frente a la ingestión de sustancias tóxicas. Es un reflejo motor, que puede venir precedido o no por las náuseas. El sistema nervioso central juega un papel esencial en la fisiología de la náusea y el vómito. Allí se reciben, procesan y emiten los distintos estímulos que intervienen en su desarrollo.

Los mecanismos implicados se han ido dilucidando a lo largo de los últimos 30 años (Hesketh, 2008). Wang & Borison en 1952 proponen la existencia de un lugar central, al que llaman “**centro del vómito**”, localizado en la porción dorsal de la formación reticular (a nivel de la médula), que actuaría como lugar de confluencia de los estímulos aferentes que pueden originar la emesis. Actualmente sabemos que dicho centro no se corresponde tanto a un lugar anatómico preciso como a una serie de áreas neuronales dispersas, organizadas en el interior de la médula y que coordinan el reflejo del vómito. Los estímulos aquí recibidos pueden proceder del tracto gastrointestinal, de la zona quimio-receptora gatillo, del sistema vestibular y de la corteza cerebral:

- El **tracto gastrointestinal** envía sus estímulos a través del nervio vago. En las terminaciones de dichas fibras se encuentran receptores de 5-hidroxi-triptamina-3 (5HT<sub>3</sub>), de neurokinina-1 (NK1) y de colecistokinina. Muy próximas a estas terminaciones están las células enterocromafines de la mucosa gastrointestinal, que contienen mediadores capaces de actuar sobre estos receptores: serotonina, sustancia P y colecistokinina, respectivamente. Los fármacos citostáticos, bien directamente sobre la mucosa, bien a través de la circulación sanguínea, estimulan las células enterocromafines, que liberan sus mediadores. Éstos al unirse a las fibras vagales adyacentes originan un estímulo aferente que termina en la médula espinal, inicialmente en el núcleo del tracto solitario, y posteriormente en el centro del vómito. Entre todos los neurotransmisores (NTs), la serotonina parece que juega el papel más importante. A fecha de hoy esta vía se considera el mecanismo principal por el que la mayoría de los antineoplásicos generan la emesis aguda.



- Una posible segunda vía identificada es el área postrema, una estructura circunventricular localizada en la zona caudal del cuarto ventrículo. A este nivel la barrera hematoencefálica es relativamente permeable y accesible a estímulos humorales transportados a través de la sangre o del líquido cefalorraquídeo. Ha sido denominada tradicionalmente **zona quimio-receptora gatillo** (ZQG). Los estímulos en esta zona proceden de las sustancias tóxicas que porta la sangre. Estudios animales han demostrado que los opioides o los agonistas dopaminérgicos inducen la emesis al actuar a este nivel. Es plausible también que los péptidos derivados del tracto gastrointestinal o los metabolitos de los quimioterápicos, al alcanzar esta zona generen la respuesta emética. Todos estos supuestos es preciso investigarlos con más detalle.
- El **sistema vestibular** está implicado en el mareo relacionado con el movimiento y la posición del cuerpo. Actúa a través de NTs como acetilcolina e histamina.
- Otras fuentes propuestas como estímulos para el vómito se localizarían a nivel del **sistema nervioso central** en estructuras como la amígdala cerebelosa (Sanger & Andrews, 2006). Un olor o un sabor, el miedo, la anticipación, un trauma cerebral, un aumento repentino de presión intracraneal o incluso la memoria, pueden evocar el reflejo emético. Los mecanismos exactos son poco conocidos y generalmente originan el vómito pero no las náuseas.

### 1.2.2. Neurotransmisores

Aunque los hemos ido mencionando anteriormente vamos a ver ahora cuales son los neurotransmisores implicados en los distintos procesos de la respuesta emética. Durante los últimos treinta años se ha intentado establecer la significación clínica de cada uno de ellos. La dopamina (D), la serotonina (5HT) –también llamada 5-hidroxi-triptamina– y la sustancia P parecen ser los más importantes. Las primeras investigaciones se centraron en los receptores de la dopamina D2 y los primeros fármacos empleados con eficacia como antieméticos fueron antidopaminérgicos (fenotiacinas y butirofenonas).

El avance más importante tuvo lugar a principios de los años 90 cuando se pudo reconocer el papel esencial que desempeñaba la **serotonina**. De todos los receptores de serotonina identificados hasta la fecha, los **receptores 5HT subtipo 3** parece que son los más relevantes respecto a las NVIQ, al menos en su fase aguda. De hecho, los antagonistas selectivos de estos receptores son los fármacos antieméticos que, empleados en monoterapia, han mostrado la mayor eficacia para el control emético en las primeras 24 horas. Estos receptores se encuentran localizados tanto a nivel central (en el área postrema

y el núcleo del tracto solitario) como a nivel periférico (en las fibras vagales aferentes). El bloqueo de los receptores de las fibras vagales aferentes parece ser el mecanismo principal por el que los antagonistas-5HT3 ejercen su efecto antiemético.

Durante los últimos 20 años se ha ido clarificando también el papel de la **sustancia P** como neurotransmisor fundamental en las NVIQ. La sustancia P forma parte de un grupo de péptidos conocidos como taquikinas que ejercen funciones reguladoras variadas. Hasta la fecha se han aislado tres taquikinas: sustancia P, neurokinina A y neurokinina B, que se unen preferentemente a los receptores de neurokinina-1, neurokinina-2 y neurokinina-3 respectivamente. Los receptores de NK1 se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, incluyendo el área postrema y el núcleo del tracto solitario, y a nivel periférico en zonas como el área gastrointestinal. Investigaciones en animales han demostrado que la administración de sustancia P es capaz de inducir el vómito. Estudios posteriores, también en animales, con antagonistas selectivos del **receptor de NK1** han demostrado su eficacia antiemética ante una gran variedad de estímulos eméticos. La evidencia disponible sugiere que la actividad de los antagonistas selectivos del receptor de NK1 es central ya que, los que no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica no son capaces de prevenir la emesis por cisplatino. En cambio el bloqueo a nivel periférico, no se ha podido demostrar que contribuya a su actividad.

Los **endocannabinoides** constituyen la cuarta clase de NTs que parecen tener un papel relevante en las NVIQ. A diferencia de la serotonina, dopamina o sustancia P, que son proeméticos, los cannabinoides tienen efecto antiemético y hay ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de algunos de ellos en las NVIQ. La FDA (*Food and Drug Administration*) los aprobó para su empleo cuando los tratamientos convencionales no son efectivos. Sin embargo no están comercializados en España para esa indicación.

### 1.2.3. Tratamiento farmacológico

Para analizar la eficacia antiemética de los distintos compuestos en la prevención de las NVIQ se ha empleado como paradigma de fármaco emetógeno el cisplatino. Desde que se comenzó a utilizar, tras su comercialización a finales de los años 70, se pudo comprobar que el 100% de los pacientes que recibían dosis altas ( $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ ) sin premedicación antiemética experimentaban algún vómito durante las 24h siguientes al tratamiento (Gralla et al., 1981).

En el arsenal terapéutico actual se distinguen claramente dos grupos de fármacos según su actividad antiemética intrínseca: los de alto y bajo índice terapéutico. Entre los primeros se encuentran los antagonistas del receptor 5HT3 (AR-5HT3) o antiserotoninérgicos, los antagonistas del receptor de NK1 y

los corticosteroides. Entre los de bajo índice terapéutico se distinguen la metoclopramida, butirofenonas, fenotiacinas, cannabinoides, y olanzapina (Hesketh, 2008). Estos últimos se caracterizan por una menor eficacia con un mayor potencial de efectos adversos.

- **Antagonistas dopaminérgicos**

Ya hemos dicho que los primeros receptores investigados en el desarrollo de los fármacos antieméticos fueron los receptores de dopamina, que se encuentran en concentraciones altas en la ZQG (Billio, Morello & Clarke, 2010). Las fenotiacinas fueron las primeras sustancias químicas conocidas para antagonizar estos receptores (Hesketh, 2008). Se han utilizado ampliamente con finalidad antiemética y todavía hoy constituyen una opción adecuada como fármacos de primera elección en pacientes que reciben QMT de bajo poder emetógeno o como medicación de rescate en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo.

La introducción de la metoclopramida –una benzamida– en la práctica clínica representó una mejoría considerable en la prevención de las NVIQ (Gralla et al., 1981): empleada a dosis altas en monoterapia, era capaz de controlar la emesis hasta en un 40% de los pacientes que recibían cisplatino. Sin embargo, su eficacia parecía condicionada al empleo de dosis altas, hecho que aumentó la incertidumbre acerca de su mecanismo de acción, ya que era una molécula con alta afinidad a los receptores de dopamina y era capaz de saturarlos sin necesidad de emplear dosis tan altas.

Pero la metoclopramida o la proclorperacina, antagonistas dopaminérgicos, cuando se utilizaban de manera individual, eran ineficaces en más del 60% de los casos (Chevallier, 1993). Su actividad antiemética, por tanto, era débil y se asociaba a efectos secundarios importantes. Por ese motivo pronto se buscaron combinaciones en las que se asociaban a otros compuestos. Grunberg et al. (1986) demostraron el beneficio de la asociación de corticoides y Kris et al. (1987) probaron con éxito la adición de benzodiazepinas al esquema de combinación, logrando respuestas de hasta el 60%. Sin embargo el empleo de estos regímenes no estaba exento tampoco de efectos adversos siendo frecuente la aparición de reacciones extrapiramidales y sedación (Kris et al., 1983).

- **Corticoides**

Respecto a los corticoides, que forman parte en sí mismos de muchos regímenes de quimioterapia, sus propiedades antieméticas se evidenciaron hace aproximadamente 30 años. El mecanismo por el que ejercen esta actividad no es bien conocido pero han demostrado ser activos tanto en la emesis aguda como en la tardía (Schwartzberg, Grunberg & Kris, 2011). Son

útiles en monoterapia cuando se emplean en pacientes que reciben QMT de bajo poder emetógeno (Hesketh, 2008). Pero sobre todo han mostrado beneficio cuando se emplean en combinación con otros fármacos: inicialmente con metoclopramida (Grunberg et al., 1986) y más tarde con los antiserotoninérgicos (Hesketh et al., 1994; Italian Group for Antiemetic Research (IGAR), 1995; Latreille et al., 1995). La mayoría de los estudios que evalúan los corticoides como agentes antieméticos, se limitan al empleo de dexametasona y metilprednisolona. Se han realizado estudios sobre el rango más idóneo de dosificación antes de QMT altamente emetógena (QAE) o moderadamente emetógena (QME); sin embargo no están claras las dosis para la emesis tardía. Actualmente constituyen uno de los pilares del tratamiento antiemético.

- **Benzodiacepinas (BZD)**

En cuanto a las benzodiacepinas, pese a su modesta actividad antiemética, han demostrado ser útiles en algunas situaciones, sobre todo por sus propiedades ansiolíticas. La más usada ha sido el lorazepam que se ha empleado con éxito en la emesis anticipatoria y como coadyuvante con otros fármacos cuando los regímenes de primera línea han fallado.

- **Antiserotoninérgicos**

Hasta este momento se había conseguido mejorar algo el control de la emesis pero no sustancialmente. Llegó entonces la caracterización de los receptores de serotonina y el descubrimiento de que la metoclopramida ejercía su efecto antiemético por antagonismo sobre receptores 5HT subtipo 3 (Miner & Sanger, 1986). Esto condujo al desarrollo de los antagonistas-5HT3 altamente selectivos que supuso un avance considerable en el control de las NVIQ: tenían un mejor índice terapéutico que la metoclopramida y no presentaban las reacciones extrapiramidales típicas mediadas por la unión a los receptores de dopamina (Cubeddu et al., 1994). El primer antagonista selectivo de receptores 5HT3 fue el ondansetrón, aprobado en 1991, seguido por el granisetrón en 1993, el tropisetrón en 1994, el dolasetrón en 1997 (nunca comercializado en España) y el palonosetrón en 2003 (en España en 2005).

Los diferentes antiserotoninérgicos se caracterizan por tener distintas estructuras químicas pero con un mismo mecanismo de acción: el bloqueo de los receptores de serotonina. Sin embargo, la selectividad de su unión a los receptores es algo diferente (Billio et al., 2010). Por ejemplo, el granisetrón se une de manera firme y muy selectivamente a los receptores subtipo 3, mientras que el ondansetrón muestra un 20% de unión no selectiva a otros subtipos (Blower, 2002). La afinidad con la que se unen también es distinta. El palonosetrón ha demostrado unirse a los receptores 5HT3 con una afinidad mucho mayor a la que presentan los otros fármacos del grupo y parece

producir un cambio conformacional en el receptor que hace que la duración de su efecto sea todavía mayor (Yang & Scott, 2009; Schwartzberg et al., 2012).

Todos tienen una buena biodisponibilidad, entre el 50%-80%, sin diferencias considerables entre la administración intravenosa y la oral. La vida media terminal en cambio difiere: el palonosetrón posee la vida media más larga (40 horas) en comparación con el ondansetrón que posee la más corta (3-5 horas).

Sufren metabolismo hepático a través de algunas isoenzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4. El granisetrón es el único fármaco de esta clase que no se metaboliza a través de la vía CYP2D6 sino principalmente a través de la familia CYP3A (Bloomer et al., 1994). Esta diferencia puede ser importante en el paciente individual, ya que la enzima CYP2D6 presenta distintos polimorfismos que influyen en su funcionalidad. El metabolismo a través del citocromo P450 del palonosetrón parece ser clínicamente menos importante.

Las pautas de dosificación de cada uno de ellos se basan en consideraciones teóricas acerca de la saturación del receptor de serotonina (Blower, 2002) y mientras se administre la dosis efectiva mínima parece que su eficacia será la misma.

Respecto a la vía de administración actualmente se consideran equivalentes en cuanto a eficacia la administración oral e intravenosa (Gralla et al., 1999).

El perfil de toxicidad de los antagonistas-5HT3 incluye cefalea (10-15%) y estreñimiento (10-15%) y se considera en general bastante favorable.

- **Antagonistas de neurokinina-1**

A principios de este siglo se produjo otro hito importante, la puesta en el mercado del primer antiemético de otro grupo terapéutico novedoso: los antagonistas de neurokinina-1. En el año 2003 se comercializaba el aprepitant (Hesketh, 2008). Inicialmente disponible sólo en su presentación oral, en 2008 salía la presentación endovenosa, el profármaco fosaprepitant, que llegó a España en 2010. En los estudios pivotaes para su aprobación se añadía al estándar de tratamiento antiemético aceptado en ese momento: la combinación antagonista-5HT3 + corticoide. La triple asociación con aprepitant demostró un control emético significativamente superior, tanto en la emesis aguda como durante los 5 días de seguimiento, con una reducción del riesgo de NVIQ de aproximadamente el 50%. En un análisis más detallado de los datos, resultó particularmente interesante comprobar cómo el aprepitant conseguía eliminar el aumento del riesgo de NVIQ asociado al sexo femenino (Hesketh et al., 2003). Su perfil de seguridad es favorable, siendo los efectos adversos más frecuentes la astenia, el hipo y la dispepsia. Como contrapartida presenta un

metabolismo complejo a través del citocromo P450 siendo al mismo tiempo inhibidor moderado e inductor del CYP3A4 y débil inductor del CYP2C9, dando lugar a múltiples interacciones a nivel de metabolismo. Como sabemos, muchos antineoplásicos son metabolizados a través del CYP3A4 y, aunque su empleo no está contraindicado, se aconseja precaución.

Aprepitant ha sido el único fármaco disponible de este grupo hasta octubre de 2014, en que la FDA aprobó la combinación fija de otro de ellos (netupitant) con palonosetrón por vía oral. En Europa aprepitant sigue siendo el único disponible. Existe también un estudio fase III publicado con buenos resultados para el casopitant.

- **Otros**

Por último haremos mención a la **Olanzapina**, un antipsicótico atípico, que tiene capacidad para antagonizar tanto los receptores de la dopamina como los de la serotonina. Ha sido comparada con aprepitant en un ensayo fase III tras QMT altamente emetógena (QAE) con resultados comparables (Navari et al., 2011) y con metoclopramida, también en un ensayo fase III tras QAE, para la emesis “breakthrough”, con respuestas superiores a las proporcionadas por la benzamida (Navari, Nagy & Gray, 2013). No está aprobado sin embargo para esta indicación: se trata de un uso fuera de ficha técnica.

No me detengo en los cannabinoides sintéticos puesto que, aunque la nabilona o el dronabinol han demostrado actividad antiemética y fueron aprobados por la FDA para las NVIQ, no están comercializados en España. Además presentan efectos adversos significativos como hipotensión postural o disforia, y actualmente existen alternativas con un perfil de seguridad mucho más favorable (Hesketh, 2008).

### 1.3. Factores de riesgo relacionados con la emesis

La aparición de náuseas y vómitos inducidos por QMT es un fenómeno multifactorial que se relaciona con distintos factores de riesgo. Éstos que se pueden clasificar según su relación con el **tratamiento antitumoral**, con los **pacientes** o con el **tratamiento antiemético** empleado.

#### 1.3.1. Relacionados con el tratamiento antitumoral

- **Poder emetógeno intrínseco de los fármacos:**

El poder emetógeno (PE) intrínseco de cada antineoplásico, también llamado nivel emetógeno (NE), es el factor más importante. Se entiende como tal el porcentaje de pacientes que experimentarán emesis al recibir el fármaco en ausencia de tratamiento antiemético. Se ha podido establecer con bastante

fiabilidad para los antineoplásicos “antiguos” que se comenzaron a administrar antes de disponer del arsenal antiemético actual. Como se mencionó anteriormente el paradigma de fármaco emetógeno es el cisplatino. El poder emetógeno de los nuevos citostáticos, que no se administran sin premedicación antiemética, se determina en razón de las características de clase y/o a través de la opinión de los expertos.

Hesketh estableció en 1999 una clasificación de 5 niveles y propuso unas reglas para el cálculo del PE de los esquemas que combinaban varios fármacos. Esta clasificación quedó superada en 2004, en la Conferencia de Consenso Antiemético desarrollada en Perugia por el grupo de trabajo en antiemesis de la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*. La nueva clasificación (Grunberg et al., 2005) simplificaba la anterior reduciéndola a 4 niveles por unificación de los niveles 3 y 4, que en realidad son difíciles de distinguir (Tabla 1.4). Además se suprimieron las reglas de cálculo de nivel emetógeno de los esquemas de combinación. La *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* en su actualización de la Guía de Antiemesis de 2006 empleó esta clasificación (Kris et al., 2006).

**Tabla 1.4. Niveles de emetogenicidad según autores**

Hesketh, 1999	Porcentaje de emesis	Grunberg et al., 2005
Nivel 5	> 90%	Alto
Nivel 4	60-90%	Moderado
Nivel 3	30-60%	
Nivel 2	10-30%	Bajo
Nivel 1	< 10%	Mínimo

Cinco años más tarde, en 2009, tuvo lugar una nueva edición de la Conferencia de Consenso en Terapia Antiemética de la *MASCC*. Tras ésta, se publica una clasificación actualizada (Grunberg et al., 2011) que mantiene la estructura de 4 niveles y que es la que adoptó ASCO en la última edición de su Guía (Basch et al., 2011). Como novedad se menciona que el esquema antraciclina-ciclofosfamida, frecuentemente utilizado en cáncer de mama, constituye un tipo de QMT moderadamente emetógena (QME) particularmente potente, y se aconseja su premedicación como si se tratara de un esquema altamente emetógeno. Hasta el punto de que la *NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guideline™* en su versión v.1.2012 lo incluye directamente en ese nivel y se ha comenzado a utilizar, junto al cisplatino, como tratamiento base para la investigación en antieméticos.

Cada Guía de Antiemesis recoge su propia clasificación. Conviene tener en cuenta que ésta se refiere sólo al potencial emético en fase aguda, sin considerar la emesis tardía. En sustancia son similares; las pequeñas

diferencias se enmarcan dentro de la variabilidad que generan las propuestas de los expertos y se refieren sobre todo a nuevos antineoplásicos. En las Tablas 1.5 y 1.6 se muestran las similitudes y diferencias entre las principales Guías para los citostáticos de administración intravenosa y oral respectivamente. Es interesante señalar que la última actualización publicada por la Sociedad Española de Oncología Médica (García-Gómez et al., 2010), asume la clasificación de 4 niveles pero añade un apartado específico para los esquemas de combinación, adoptando una versión modificada de las reglas establecidas por Hesketh en 1999. En este caso la combinación de fármacos de los niveles 1 y 2 no cambia el nivel emetógeno de la combinación, mientras que el empleo de dos fármacos de nivel 3 aumentaría un punto el nivel emetógeno.

- **Dosis y velocidad de administración:**

Una infusión rápida ha demostrado ser más emetógena que una infusión lenta. Sin embargo los datos disponibles sobre su influencia son anteriores a la aparición de los modernos antieméticos y se relacionaron con altas dosis de cisplatino ( $120-100 \text{ mg/m}^2$ ) raramente empleadas en los esquemas actuales (Jordan et al., 1985)

Algunas guías emplean la dosis como criterio clasificador del poder emetógeno de los fármacos. Por ejemplo la NCCN Guideline™ v.1.2013 considera la ciclofosfamida o la doxorubicina altamente emetógenas sólo si se emplean a dosis  $>1,5 \text{ g/m}^2$  o  $>60 \text{ mg/m}^2$  respectivamente. Otros trabajos sobre fármacos antieméticos han empleado como criterio de inclusión de pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena aquellos en los que la dosis de cisplatino era  $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ .

- **Vía de administración:**

No existen reglas fijas. El etopósido parece más emetógeno cuando se administra por vía oral mientras que la ciclofosfamida baja de nivel. En realidad, desde que la disponibilidad de antineoplásicos de administración oral se ha generalizado, las guías y documentos de consenso han incluido un apartado específico para los fármacos de administración oral con su propia clasificación, siguiendo en general, el mismo esquema de cuatro niveles que se estableció inicialmente para la quimioterapia intravenosa.

- **Otros:**

La administración ambulatoria resulta más problemática respecto a las NVIQ pero es difícil establecer si se trata de un factor de riesgo independiente o más bien relacionado con la velocidad de infusión, puesto que la administración ambulatoria conlleva frecuentemente tiempos de infusión más cortos.



**Tabla 1.5. Riesgo de emesis de los diferentes quimioterápicos intravenosos**

Alto (>90%)	Moderado (90-30%)	Bajo (30-10%)	Mínimo (<10%)
AC Protocolo	Aldesleukin >12-15 MUI/m <sup>2</sup>	Amifostina ≤300mg/m <sup>2</sup>	<i>Alemtuzumab</i>
Carmustina >250mg/m <sup>2</sup>	<i>Alemtuzumab (ASCO)</i>	Aldesleukin <12 MUI/m <sup>2</sup>	Asparraginas
Ciclofosfamida >1,5g/m <sup>2</sup>	Amifostina > 300mg/m <sup>2</sup>	<i>Bortezomib (ASCO)</i>	Bevacizumab
Cisplatino	Azacitidina	<i>Cabazitaxel (ASCO)</i>	Bleomicina
Dacarbacina	Bendamustina	<i>Carfilzomib</i>	<i>Bortezomib</i>
<i>Dactinomicina</i>	Busulfan	<i>Catumaxomab (ASCO)</i>	<i>Busulfan (ASCO)</i>
<i>Doxorubicina &gt;60mg/m<sup>2</sup></i>	Carboplatino	<i>Cetuximab</i>	<i>Cetuximab (ASCO)</i>
<i>Epirubicina &gt; 90mg/m<sup>2</sup></i>	Carmustina <250 mg/m <sup>2</sup>	<i>Citarabina (low dose)</i>	<i>Citarabina &lt;100 mg/m<sup>2</sup></i>
Estreptozocina	Ciclofosfamida <1,5g/m <sup>2</sup>	<i>(≤1g/m<sup>2</sup>)(ASCO)</i>	Cladribina
Ifosfamida ≥2g/m <sup>2</sup> /dosis	<i>Citarabina</i>	<i>(100-200 mg/m<sup>2</sup>)</i>	Decitabina
Mecloretamina	<i>&gt;1 g/m<sup>2</sup> (ASCO)</i>	<i>Catumaxomab (ASCO)</i>	Denileukin difitox
	<i>&gt; 200 mg/m<sup>2</sup></i>	Docetaxel	Dexrazoxano
	Clorafabina	Doxorubicina liposomal	Fludarabina
	<i>Dactinomicina</i>	Eribulina	IFN alfa < 5MUI
	Daunorubicina	Etopósido	<i>Ipilimumab</i>
	<i>Doxorubicina ≤60mg/m<sup>2</sup></i>	Fluorouracilo	<i>Metotrexato ≤50mg/m<sup>2</sup></i>
	<i>Epirubicina ≤90mg/m<sup>2</sup></i>	Floxuridina	Nelarabine
	Idarubicina	Gemcitabina	Ofatumumab
	Ifosfamida <2g/m <sup>2</sup>	IFN alfa (5-10 MUI/m <sup>2</sup> )	Panitumumab
	IFN alfa > 10 MUI/m <sup>2</sup>	Ixabepilona	Pegaspargasa
	Irinotecan	Metotrexato (50- 250mg/m <sup>2</sup> )	Peginterferon
	Melfalan	Mitomicina	Pertuzumab
	Metotrexato ≥250mg/m <sup>2</sup>	Mitoxantrona	<i>Pralatrexato</i>
	Oxaliplatino	Paclitaxel	Rituximab (ASCO)
	Trióxido de arsénico	<i>Paclitaxel-albumina</i>	<i>Temsirolimus</i>
	Temozolomida	<i>Panitumumab (ASCO)</i>	<i>Trastuzumab</i>
		Pemetrexed	Valrubicin
		Pentostatin	Vinblastina
		<i>Palatrexato</i>	Vincristina
		Romidepsina	Vincristina liposomal
		<i>Temsirolimus (ASCO)</i>	Vinorelbina
		Tiotepa	
		Topotecan	
		<i>Trastuzumab (ASCO)</i>	
		Brentuximab	

**Negro:** coinciden las 3 guías  
**Azul NCCN v.1.2013**  
**Rojo MASCC Enero 2013**  
**Verde ASCO 2011**  
*En cursiva los fármacos cuya clasificación difiere entre las guías*

AC = antraciclina + ciclofosfamida

**Tabla 1.6. Riesgo de emesis de los diferentes quimioterápicos orales**

<b>MASCC/ESMO 2013</b>			
<b>Alto (&gt;90%)</b>	<b>Moderado (90-30%)</b>	<b>Bajo (30-10%)</b>	<b>Mínimo (&lt;10%)</b>
Hexametilamina Procarbicina	Ciclofosfamida <i>Imatinib</i> Temozolomida Vinorelbina	Capecitabina <i>Etopósido</i> Everolimus Fludarabina Lapatinib Lenalidomida Sunitinib Talidomida Tegafur Uracil	Clorambucilo Erlotinib Gefitinib Hidroxiurea <i>L-fenilalanina</i> Melfalan Metotrexato Sorafenib <i>Tioguanina</i>
<b>NCCN v.1.2013 Moderado-alto</b>		<b>NCCN v.1.2013 Mínimo-bajo</b>	
Altretamina Busulfan ( $\geq 4$ mg/día) Ciclofosfamida ( $\geq 100$ mg/m <sup>2</sup> /día) Crizotinib Estramustina Etopósido Lomustina (día único) Mitotane Procarbicina Temozolomida ( $>75$ mg/m <sup>2</sup> /día) Vismodegib		Axitinib Bexaroteno Bosutinib Busulfan ( $<4$ mg/día) Capecitabina Clorambucilo Ciclofosfamida ( $<100$ mg/m <sup>2</sup> /d) Dasatinib Erlotinib Everolimus Fludarabina Gefitinib Hidroxiurea Imatinib Lapatinib Lenalidomida	
		Melfalan Mercaptopurina Metotrexato Nilotinib Pazopanib Regorafenib Ruxolitinib Sorafenib Sunitinib Talidomida Temozolomida ( $<75$ mg/m <sup>2</sup> /d) Topotecan Tretinoína Vandetanib Vorinostat	
Negro: coinciden las 2 guías Azul NCCN v.1.2013 Rojo MASCC Enero 2013 *ASCO 2011. No incluye una clasificación de los citostáticos de administración oral En cursiva los fármacos cuya clasificación difiere entre las guías			

### 1.3.2. Relacionados con el paciente

- **Edad:** los pacientes jóvenes tienen más riesgo de experimentar NVIQ.
- **Sexo:** las mujeres tienen más riesgo de emesis que los varones.
- **Consumo de alcohol:** un consumo elevado de alcohol parece ser un factor protector.
- **Antecedentes de cinetosis:** los pacientes con antecedentes de vómitos por movimiento parecen tener más riesgo de sufrir NVIQ.
- **Vómitos en el embarazo:** las mujeres que tuvieron náuseas o vómitos durante sus embarazos son más propensas a tener NVIQ.

- **NVIQ en ciclos previos:** una experiencia negativa previa, aumenta el riesgo de sufrir náuseas y vómitos en ciclos sucesivos.
- **Motivación/depresión/ansiedad:** la depresión y ansiedad tienen un efecto negativo y favorecen la aparición de NVIQ.
- **Expectativas:** los pacientes que piensan de antemano que experimentarán NVIQ son más propensos a presentar este efecto adverso.

Respecto a los factores relacionados con los pacientes Junker & Wiedemann publicaron en 1999 un algoritmo que permite identificar *a priori* el riesgo individual de cada paciente. La puntuación final (comprendida entre 4 y 8) da una idea del riesgo asociado a cada paciente. Se considera que tienen riesgo alto si su puntuación es mayor o igual a 6 (Tabla 1.7).

**Tabla 1.7. Clasificación de pacientes dependiendo de factores de riesgo**

Factor de riesgo de emesis		Puntuación
Edad	>50 años	1
	< 50 años	2
Sexo	Varón	1
	Mujer	2
Consumo crónico de alcohol	SI	1
	NO	2
Experiencia previa de náuseas y vómitos (embarazo, mareo del viajero)	NO	1
	SI	2

Riesgo individual < 6: bajo riesgo = pronóstico favorable

Riesgo individual ≥ 6: alto riesgo = pronóstico desfavorable

Sin embargo se han estudiado otros muchos factores. En 2009 se desarrolla otra herramienta predictiva (Dranitsaris et al. 2009; Petrella et al., 2009) que permite establecer el riesgo de cada paciente para las fases aguda y tardía por separado. Para obtener el modelo final analizan factores como: tipo de tumor (lugar del primario); estadio de la enfermedad; comorbilidades; radioterapia concurrente; cirugía previa (dentro de los 3 meses previos a la quimioterapia); paciente nuevo (*naïve*); número de ciclo en pacientes previamente tratados; náuseas y vómitos previos; empleo de medicación de rescate en domicilio; premedicación y postmedicación en el primer ciclo; expectativas; terapia hormonal concurrente; comida antes del tratamiento; horas de sueño la noche previa al ciclo o la existencia de 1 o más vómitos en las primeras 24h tras la quimioterapia. Esta herramienta tiene la ventaja de otorgar un peso específico a cada factor pero el sistema de puntuación es complejo. En la Tabla 1.8 se recoge la propuesta correspondiente a la fase aguda. En la herramienta desarrollada para la fase tardía entran en juego todavía más factores. El hecho

## 1. Introducción

---

de distinguir ambas fases y el gran número de factores implicados hacen la herramienta poco útil para la práctica clínica diaria.

**Tabla 1.8. Sistema de puntuación del riesgo en fase aguda**

Comenzar con una puntuación de partida de 10
Si el paciente tiene entre 40 y 60 años, restar 3
Si el paciente es mayor de 60 años, restar 4
Si el paciente presenta comorbilidades (diabetes, enfermedad cardiovascular...) restar 2
Si el paciente consume al menos una bebida alcohólica al día, restar 1
Si el paciente va a recibir el ciclo número 3 o más, restar 1
Si la enfermedad se encuentra a nivel ginecológico o gastrointestinal, restar 2
Si el paciente va a recibir un régimen que contiene antraciclina, sumar 1
Si el paciente va a recibir un régimen que contiene cisplatino, sumar 3
Si el paciente tiene un estadio I o II, sumar 1
Si el paciente está tomando medicación no prescrita para el control de la emesis en su domicilio, sumar 2

Para la realización de este trabajo se han tenido en cuenta estos factores, así como otros analizados en los trabajos sobre antiemesis: el estado general del paciente; el lugar de las metástasis, la intención de la quimioterapia; datos antropométricos y de raza; la propensión individual a las náuseas y vómitos en comparación con familiares y amigos; problemas vestibulares u otras comorbilidades relacionadas con la emesis; náuseas o vómitos relacionados con alimentos; etc.

### 1.3.3. Relacionados con el tratamiento antiemético

- Potencia antiemética del fármaco
- Dosis e intervalo (posología)
- Vía de administración
- Combinaciones de fármacos

Ya hemos comentado algunos aspectos sobre este tema en el apartado anterior y no vamos a volver sobre ello.

### 1.4. Situación actual de las guías

La prevención y el tratamiento de las NVIQ constituye un aspecto crítico en el manejo global del paciente oncológico. Un mejor conocimiento de la fisiopatología de la emesis, junto con la introducción de nuevos fármacos antieméticos y la definición del poder emetógeno de cada uno de los antineoplásicos ha dado lugar al desarrollo de recomendaciones que orientan al clínico a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Estas recomendaciones se han materializado en las Guías publicadas por distintas sociedades científicas.

En general son desarrolladas por equipos multidisciplinares y se actualizan frecuentemente, recogiendo la última evidencia disponible sobre el tema y ofreciendo una visión global de los conocimientos actuales en la materia.

Las primeras Guías sobre Antiemesis se publicaron en 1999 (ASHP, 1999; Hensley et al., 1999). Sus propuestas, como ya se ha dicho, tienen el carácter de recomendación y van acompañadas del grado de evidencia que las avala. Han contribuido sin duda a estandarizar la práctica clínica pero, en su intento de recopilar la última evidencia disponible, pueden asumir propuestas no suficientemente contrastadas en el tiempo. En ocasiones la evidencia que las refrenda es pobre. Además, por lo general, se basan exclusivamente en datos de eficacia, sin considerar aspectos fármaco-económicos que garanticen la eficiencia de las medidas propuestas. En un sistema de recursos limitados como el nuestro, este aspecto se impone como una consideración ineludible.

Vamos a resumir brevemente la situación actual de las principales Guías disponibles. Las más autorizadas en Antiemesis son las elaboradas por:

- **MASCC/ESMO** (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer / European Society of Medical Oncology*)
- **ASCO** (*American Society of Clinical Oncology*)
- **NCCN** (*National Comprehensive Cancer Network*)

Teniendo en cuenta que nuestro trabajo se realiza en España, hemos revisado también la Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (**SEOM**) pero a la hora de resumir las guías nos centraremos en las que presentan versiones más recientes .

La MASCC y el NCCN actualizan sus guías al menos anualmente; el NCCN con más frecuencia si se publica nueva evidencia relevante. ASCO publicó su primera Guía en 1999 (Hensley et al.) y después la ha actualizado en dos ocasiones (Kris et al., 2006; Basch et al., 2011). La SEOM por su parte, publicó su primera Guía en 2005 (Aranda et al.) y la actualizó por última vez en 2010 (García-Gmez et al.).

Presentan una extensión más o menos considerable (por ejemplo la última Guía de la NCCN, *Antiemesis Guideline<sup>TM</sup> v.1.2013*, consta de 46 páginas) de modo que vamos a tratar de resumir la información más relevante para el objetivo de nuestro trabajo. Como ya hemos mencionado anteriormente una parte importante se refiere a la clasificación del poder emetógeno de los fármacos. Este punto ha sido objeto de estudio en el epígrafe previo y no vamos a volver sobre él.

En su esencia todas estas guías con similares. Las diferencias entre unas y otras se pueden atribuir al nivel de rigor que exigen a los datos para ser considera-

dos e incluidos ellas; es decir si se trata de guías “basadas en la evidencia” o “basadas en el consenso”.

Un presupuesto que comparten todas es que para el control de náuseas y vómitos es mejor prevenir que tratar. Por tanto la **profilaxis** merece una consideración especial. Esto es tanto más importante, cuanto que los pacientes que experimenten NVIQ tienen más riesgo de desarrollar este efecto adverso en los ciclos sucesivos (Nevidjon & Chaudhary, 2010). En la Tabla 1.9 se recogen de manera resumida los principios compartidos por las distintas guías:

**Tabla 1.9. Principios compartidos por las Guías de Antiemesis**

1	La prevención es el primer objetivo de la terapia antiemética
2	Los pacientes deberían recibir profilaxis durante todo el periodo de riesgo, que para la QMT moderada y altamente emetógena es de unos 4 días
3	Las presentaciones orales e intravenosas son igual de eficaces
4	El régimen antiemético debe ser elegido según el poder emetógeno del antineoplásico, la experiencia previa de NVIQ y otros factores relacionados con el paciente
5	La profilaxis debe establecerse siempre que el riesgo de NVIQ sea $\geq 10\%$

Una óptima prevención en fase **aguda**, exige la administración de profilaxis antes del tratamiento de quimioterapia y durante las primeras 24h. La elección del esquema antiemético dependerá del poder emetógeno de los fármacos empleados y de los factores de riesgo del paciente individual.

Para la fase **tardía** se tendrá en cuenta también el poder emetógeno de los fármacos empleados. Para los de emetogenicidad alta o moderada, la profilaxis debe continuarse durante 2-4 días más después de finalizar el ciclo de QMT.

En la Tabla 1.10 se resume el tratamiento antiemético para QMT intravenosa recomendado en cada guía. Las tres coinciden en recomendar la triple asociación de antagonista-5HT3 + corticoide + antagonista NK1 como pauta antiemética en QMT **altamente** emetógena. Si no se dispone de antagonista NK1 para asociar, el setrón recomendado es el palonosetrón. Cuando se emplea el profármaco intravenoso de aprepitant, fosaprepitant, la administración se restringe al día 1 y no es preciso continuar con antagonista NK1 los días siguientes.

En los esquemas **moderadamente** emetógenos ASCO Y MASCC recomiendan la triple asociación con aprepitant únicamente si el esquema incluye la asociación de antraciclina y ciclofosfamida, mientras que NCCN extiende esta recomendación a esquemas que incluyan carboplatino, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, irinotecan o metotrexato.

La combinación antraciclina-ciclofosfamida merece una consideración particular. Es un régimen frecuentemente empleado en mujeres con cáncer de mama y ha demostrado poseer un poder emetógeno significativo. Las guías la tratan de manera distinta. La NCCN la ha incluido ya en el nivel altamente emetógeno desde su versión 1.2012, mientras que MASCC y ASCO la consideran un tipo especial de quimioterapia moderadamente emetógena. Sin embargo las recomendaciones en cuanto a premedicación son idénticas y se trata como si perteneciera al grupo altamente emetógeno. Por eso en este trabajo se le ha dado la consideración de esquema altamente emetógeno.

Si el esquema es de **bajo** poder emetógeno todas las Guías coinciden en recomendar un régimen en monoterapia pero ASCO contempla exclusivamente el empleo de dexametasona, mientras que NCCN incluye entre sus opciones la metoclopramida o la proclorperacina. La MASCC por su parte da la posibilidad de emplear antagonista serotoninérgico o antagonista dopaminérgico. El tratamiento en este escenario se prolonga exclusivamente a las 24h tras el ciclo. Si tras un primer ciclo el paciente experimentara NVIQ, en el siguiente ciclo se debería emplear un régimen de combinación.

Aunque hasta 2011 los antagonistas serotoninérgicos se consideraron equivalentes por vía oral o intravenosa, siempre que se emplearan a las dosis adecuadas, las últimas guías disponibles recogen ya la superioridad de palonosetrón, particularmente en emesis tardía, con un perfil de toxicidad similar.

La dexametasona es el único corticoide que mencionan las guías. La dosis recomendada varía según se emplee en QMT alta, moderada o mínimamente emetógena y las guías presentan ligeras diferencias. Se modifica también según se asocie o no aprepitant, puesto que aumenta la exposición al corticoide por interacción a nivel de su metabolismo (Tabla 1.10).

La guía de la NCCN especifica además la posibilidad de adicionar un antagonista H2 o un inhibidor de la bomba de protones para aliviar la dispepsia que se puede confundir con las náuseas. Contempla además la posibilidad de emplear lorazepam según necesidad.

1. Introducción

**Tabla 1.10. Profilaxis antiemética recomendada en las distintas guías**

Poder emetógeno	Elección de la terapia antiemética	
	MASCC/ASCO	
	Dosis el día de la QMT	Dosis los días siguientes
Alto	Antagonista-5HT3* día 1	
	Dexametasona 12 mg** día 1	8 mg días 2-3 o 2-4
	Aprepitant 125 mg día 1	80 mg días 2-3
Moderado	Palonosetrón 250 mcg día 1	
	Dexametasona 8 mg día 1	8 mg días 2-3
Bajo	Dexametasona 4-8 mg día 1 o Antagonista-5HT3 o Antagonista dopaminérgico	
	NCCN	
	Dosis el día de la QMT	Dosis los días siguientes
Alto	Antagonista-5HT3* día 1	
	Dexametasona 12 mg día 1	8 mg días 2-3
	Aprepitant 125 mg día 1	80 mg días 2-3
	± Lorazepam ± Antagonista H2 o IBP	± Lorazepam ± Antagonista H2 o IBP
Moderado	Palonosetrón***250 mcg día 1	
	Dexametasona 12 mg día 1	8 mg días 2-3
	± Aprepitant 125 mg día 1	80 mg días 2-3
	± Lorazepam ± Antagonista H2 o IBP	± Lorazepam ± Antagonista H2 o IBP
Bajo	Dexametasona 12 mg día 1 o Metoclopramida o Proclorperazina ± Lorazepam ± Antagonista H2 o IBP	

\* Dosis variables según el setrón empleado y la vía de administración

\*\* Si no se emplea Aprepitant la dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg el día 1 y de 8 mg cada 12h los días siguientes

\*\*\* Cuando no se emplea Palonosetrón (que es el preferido) se añade la posibilidad de emplear en fase tardía monoterapia con antagonista-5HT3, corticoide o corticoide±aprepitant  
El esquema Antraciclina-Ciclofosfamida se incluye dentro de la categoría altamente emetógena

No se ha añadido la pauta de Palonosetrón oral por no estar disponible en España

No se ha añadido la pauta de Fosaprepitant intravenoso por no estar disponible en la Clínica Universidad de Navarra

**Negro:** coinciden las guías.

**Azul NCCN v.1.2013**

**Rojo MASCC Enero 2013**

**Verde ASCO 2011**



Respecto a la emesis “**breakthrough**”, la NCCN recoge como principio general la asociación de un fármaco con un mecanismo de acción complementario a los ya empleados (Tabla 1.11). Sin embargo no existe consenso respecto a qué fármaco es mejor y admite que muchos pacientes pueden requerir el empleo de múltiples fármacos. Lo que sí está claro es que se debe seguir un régimen pautado evitando la administración según necesidad. En ocasiones, este tipo de emesis, exige el empleo presentaciones para vías de administración alternativas (intravenosa, rectal...) puesto que la vía oral está comprometida. ASCO se refiere a la adición de benzodiazepinas, olanzapina o antagonistas dopaminérgicos. Las sugerencias varían según el esquema que ha fallado previamente.

**Tabla 1.11. Tratamiento de la emesis “breakthrough”**

**Opciones y fármacos alternativos**

Antipsicóticos

Fenotiacinas

Benzodiazepinas

Antagonistas-5HT3

Canabinoides

Corticoides

Antagonistas dopaminérgicos D2

Todas las guías coinciden en afirmar que la prevención de náuseas y vómitos **anticipatorios** es más efectiva si se consigue un adecuado control de las NVIQ en los primeros ciclos. El tratamiento puede abordarse con estrategias no farmacológicas (terapia conductual, insensibilización sistemática, acupuntura o musicoterapia) o farmacológicas. En ese caso los fármacos más útiles han sido las benzodiazepinas, sobre todo lorazepam y alprazolam, aunque su eficacia tiende a disminuir conforme aumentan los ciclos de quimioterapia.

Por último, en los **ciclos de múltiples días** la recomendación general es que debe seguirse la profilaxis adecuada al nivel emetógeno de los fármacos implicados en cada día de tratamiento. En quimioterapia alta o moderadamente emetógena se recomienda la doble terapia con antagonista-5HT3 y corticoide. Si se emplea ondansetrón se administrará todos los días antes del tratamiento; si se trata de palonosetrón deberá administrarse a días alternos (días 1, 3 y 5). El corticoide se mantendrá durante 2-3 días más para cubrir la fase tardía. Cuando el esquema contiene cisplatino puede valorarse la adición de aprepitant o fosaprepitant. En ese caso MASCC recomienda que el inicio no sea posterior al día 3, pero no está establecida todavía cual es la mejor pauta de administración.



## **2. Justificación del estudio**

---



## **2. Justificación del estudio**

---

La puesta en el mercado de nuevos medicamentos antieméticos (aprepitant y palonosetrón) y la actualización de recomendaciones de las Guías de Antiemesis, hacían necesaria la revisión de los protocolos de profilaxis antiemética empleados en la Clínica Universidad de Navarra, para confirmar si es preciso modificarlos teniendo en cuenta aspectos de eficacia, seguridad y eficiencia.

La actualización directa según guías presenta el inconveniente de la evidencia en la que se apoyan. El mayor grado de evidencia y el preferido por las guías lo proporcionan los ensayos clínicos, pero éstos incluyen pacientes seleccionados con criterios más o menos restrictivos y frecuentemente aportan datos de eficacia y seguridad alejados de la práctica clínica habitual.

Por tanto, el punto de partida ideal para plantear un cambio de protocolo debía ser conocer la incidencia real de náuseas y vómitos en nuestra población con los actuales esquemas de premedicación y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes.



### **3. Objetivos**

---





## 3. Objetivos

---

### 3.1. Objetivo general

Determinar la **eficacia** de la terapia antiemética empleada en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia de manera ambulatoria y proponer **medidas de mejora para su optimización** teniendo en cuenta aspectos de eficacia, seguridad y calidad de vida.

### 3.2. Objetivos específicos

3.2.1. Valorar el grado en que los distintos **factores influyen en la emesis** y en la respuesta a los antieméticos, para tener en cuenta su contribución a la hora de plantear propuestas de mejora.

3.2.2. Confirmar el **riesgo emetógeno** de cada **esquema de quimioterapia**, no sólo según el fármaco de mayor nivel emetógeno, sino considerando el modo cómo se combinan los fármacos. Valorar si los aspectos relacionados con la población candidata modifican esta clasificación, con objeto de estandarizar con más precisión la pauta antiemética correspondiente.

3.2.3. Determinar cómo influye la presentación de síntomas en la **calidad de vida**. Establecer los factores relacionados con el tratamiento o los pacientes que se asocian al impacto en la calidad de vida.



## **4. Pacientes, material y métodos**

---



## 4. Pacientes, material y métodos

---

### 4.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo en pacientes con tumores sólidos, atendidos en el Departamento de Oncología de la Clínica Universidad de Navarra (CUN), en tratamiento con quimioterapia ambulatoria en el Hospital de Día (HD). El reclutamiento se comenzó en marzo de 2013.

#### Criterios de inclusión:

- Edad superior a 18 años
- Diagnóstico de cáncer
- Tratamiento quimioterápico
- Lengua nativa: castellano
- Haber firmado el consentimiento informado del estudio

#### Criterios de exclusión:

- Situaciones clínicas o personales que dificulten una correcta cumplimentación del cuestionario
- Pacientes con tumores cerebrales con afectación cognitiva
- Pacientes con otros tumores que presenten minusvalía psíquica

Los pacientes han sido analizados en un solo ciclo y el tratamiento farmacológico prescrito ha sido independiente de la participación del paciente en el estudio y según práctica clínica habitual.

Durante la asistencia en el HD se han cumplimentado los cuestionarios específicos diseñados para recoger las variables de interés según quedan descritas más adelante (Anexo 1). Se les ha entregado asimismo el “**Diario de Recogida de Náuseas y Vómitos**” para rellenar en domicilio (Anexo 2). El diario ha sido devuelto en mano en la siguiente asistencia en el hospital o enviado por correo electrónico o postal según preferencia del paciente.

En agosto de 2013 se solicitó una enmienda al protocolo inicial con objeto de incluir pacientes con carácter retrospectivo de los que se dispusiera de la información necesaria para la realización del estudio. Para ello los pacientes

debían haber recibido tratamiento en el HD, habiéndose recogido dentro de la práctica clínica habitual posibles factores de riesgo de emesis y datos de respuesta emética y efectos adversos. Se incluyeron pacientes tratados durante el año 2012. Los esquemas de premedicación antiemética que recibieron fueron más o menos uniformes y similares a los que se utilizaron durante la fase prospectiva.

#### 4.2. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de Navarra en mayo de 2012 y por la Comunidad Autónoma de Navarra en septiembre del mismo año. La enmienda al protocolo para incluir pacientes con carácter retrospectivo fue aprobada en septiembre de 2013.

Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los participantes; se les dio la oportunidad de realizar preguntas y se les informó sobre la posibilidad de salir del estudio cuando lo desearan.

En todos los casos se garantizó el trato confidencial de los datos de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

#### 4.3. Conceptos clave

En la introducción y para facilitar la lectura de la misma se definieron una serie de conceptos. Sin embargo no todos ellos se emplearán en la obtención de resultados. Por ello se considera oportuno describir los empleados en la metodología aunque se repitan algunos de ellos:

- **Emesis:** aparición de náuseas y/o vómitos
- **Vómito:** reflejo que conduce a la expulsión del contenido del estómago a través de la boca
- **Arcada:** se produce el reflejo del vómito pero sin expulsión de contenido del estómago
- **Episodio emético:** vómitos + arcadas
- **Náusea:** sensación de que se va a vomitar sin que llegue a desencadenarse el reflejo del vómito
- **Emesis aguda:** la que aparece durante las primeras 24h tras la QMT.
- **Emesis tardía:** la que comienza o persiste más de 24h tras el inicio de la QMT
- **Emesis anticipatoria:** la que aparece antes de un nuevo ciclo de QMT como respuesta aprendida, tras emesis en un ciclo previo

La respuesta a los fármacos antieméticos se ha recogido según los siguientes criterios ( Hesketh et al., 1998; Gralla et al., 1999):

- **Emesis:** aparición de cualquier síntoma (náuseas y/o vómitos).
- **Fallo de tratamiento:** aparición de cualquier episodio emético o empleo de medicación de rescate
- **Tiempo de fallo de tratamiento:** tiempo transcurrido desde el inicio de la QMT hasta el primer episodio emético o el empleo de medicación de rescate (lo que antes ocurra)
- **Respuesta completa:** NO episodios eméticos y NO uso de tratamiento de rescate. Es el inverso del fallo de tratamiento
- **Protección completa**<sup>1</sup>: NO episodios eméticos, NO uso de tratamiento de rescate y NO náuseas significativas (náuseas máximas  $\leq 2$  en una escala de puntuación numérica)
- **Control total**<sup>1</sup>: NO episodios eméticos, NO uso de tratamiento de rescate y NO náuseas (náuseas máximas = 0 en una escala de puntuación numérica). Es el inverso de la emesis
- **Tiempo de inicio de los síntomas:** tiempo transcurrido desde el inicio de la QMT hasta el comienzo de la sintomatología nauseosa (cuando ésta precede al fallo de tratamiento)

#### 4.4. Métodos de medida empleados

La selección de los métodos de medida ha constituido una parte importante del presente trabajo de investigación, sobre todo en lo que se refiere a la evaluación de síntomas subjetivos, como las náuseas o la calidad de vida de los pacientes.

Brearley, Clements & Molassiotis realizaron en 2008 una revisión sobre los instrumentos de medida disponibles y concluyeron que no había ninguno que cumpliera todos los requisitos que consideran imprescindibles:

- registro diferenciado de náuseas y vómitos
- distinción clara de las fases aguda y tardía
- datos de incidencia, frecuencia, intensidad y duración de los episodios

---

<sup>1</sup> Para la definición de **Protección completa** y **Control Total** se ha empleado tradicionalmente una escala visual analógica para náuseas de 100 mm. Según ésta se alcanzaría **Protección completa** siempre que el grado de náusea fuera  $< 25$  mm y se conseguiría **Control total** cuando el grado de náusea es  $< 5$  mm. En nuestro trabajo, por razones que se explican más adelante, se ha elegido para el registro de las náuseas una escala de puntuación numérica y por ello se han redefinido los conceptos siguiendo el criterio más conservador: una puntuación de náuseas  $\leq 2$  para establecer la **Protección Completa** y una puntuación de náuseas igual a 0 para el **Control total**. Este último criterio es el mismo que establecieron Gralla et al. (1999) para definir el **Control Completo** de las náuseas.

- interferencia de la emesis en la funcionalidad
- registro de la medicación antiemética empleada
- notificación de los efectos adversos

Por tanto, se decidió diseñar una herramienta específica que tuviera en cuenta todos estos aspectos. Se elaboró así el **Diario de Recogida de Náuseas y Vómitos**.

A continuación se describe el proceso de selección de los instrumentos de medida y la configuración final del diario.

#### 4.4.1. Medida de náuseas y vómitos

La medida de los **vómitos** es relativamente sencilla excepto en el caso de vómitos casi continuos en los que es difícil distinguir un episodio de otro. En esos casos, cada episodio emético se considera distinto cuando ha transcurrido al menos 1 minuto desde el cese del vómito o arcada previa (Hesketh et al., 1998).

El *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.03) establece su propio sistema de medida y considera un tiempo mínimo de separación de 5 minutos entre vómito y vómito (Anexo 3).

La medida de las **náuseas**, en cambio, es una cuestión compleja al tratarse de un fenómeno subjetivo. En general, como para cualquier síntoma subjetivo, se considera que el mejor método de medida son los cuestionarios de auto-cumplimentación por parte del paciente, que han demostrado ser más sensibles y específicos a la hora de reflejar efectos adversos que el registro llevado a cabo por el personal sanitario (Fromme et al., 2004).

Para el registro de síntomas subjetivos tradicionalmente se han empleado **tres tipos de escalas**:

- **Escala Visual Analógica (EVA)**: línea de 100 mm que presenta en sus dos extremos descriptores verbales.

Ninguna |—————| El máximo posible

- **Escalas Discretas (ED)** tipo Likert. Presentan, en general, 4 descriptores verbales:
  - nada
  - ligero
  - moderado
  - severo



En algunos trabajos se han usado con 6, 7 o incluso 11 descriptores. Reciben también el nombre de **Escalas Categóricas Verbales**.

- **Escala de Puntuación Numérica (EPN)**: línea unidimensional con marcas numéricas que la dividen en partes iguales y que presenta en sus dos extremos descriptores verbales. Suele ser de 100 mm, igual que las EVA.



Wood, Chapman & Eilers (2011) analizaron las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas:

- Las **EVA** se impusieron en la práctica clínica por su utilidad para medir experiencias subjetivas y porque no sólo permiten cuantificar sino que han demostrado ser útiles para detectar cambios con significación clínica (entendiendo como tal un cambio en la percepción de su sintomatología por parte de los pacientes). Por ejemplo, Hendey et al., (2005) demostraron que 15mm en una escala EVA para náuseas es el valor mínimo con el que los pacientes señalan un cambio en su percepción nauseosa. Tienen las siguientes desventajas: requieren soporte de papel o informático; es difícil reproducir exactamente igual una medida; es laborioso rescatar los datos para su análisis estadístico; y resultan más complicadas de entender para los pacientes. Pese a ello han sido frecuentemente empleadas en los ensayos clínicos con antieméticos.
- Las **ED** han demostrado ser equivalentes a las EVA en la evaluación de las náuseas por quimioterapia (Del Favero et al., 1990; Del Favero, Tonato & Roila, 1992; Börjeson et al., 1997). Son más fáciles de entender para los pacientes y sencillas de interpretar para el clínico, pero menos sensibles para detectar cambios. Han sido también ampliamente empleadas en los ensayos clínicos con antieméticos.
- Las **EPN**, suelen tener la misma longitud que las EVA (100-mm) pero al introducir números resultan más fáciles de entender para los pacientes y simplifican la obtención de datos para su tratamiento estadístico. Han demostrado su equivalencia con las EVA al analizar otros síntomas subjetivos (Hollen et al., 2005) y en general se considera que tienen una sensibilidad similar éstas. Además se pueden aplicar sin necesidad de papel o soporte electrónico.

Todo esto se resume en la Tabla 4.1:

**Tabla 4.1. Ventajas e inconvenientes de las distintas escalas de medida**

	Ventajas	Inconvenientes
EVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útiles para medir síntomas subjetivos</li> <li>• Más sensibles que las ED para detectar cambios con significación clínica</li> <li>• Ampliamente utilizadas en los estudios sobre antiemesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difíciles de reproducir</li> <li>• Cierta dificultad de comprensión para los pacientes</li> <li>• Dificultad para rescatar los datos a analizar</li> <li>• Requieren soporte de papel o informático</li> </ul>
ED	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buena correlación con las EVA para medir intensidad de las náuseas</li> <li>• Sencillas de entender para los pacientes</li> <li>• Datos fácilmente interpretables por el clínico o los investigadores</li> <li>• No requieren soporte de papel o informático</li> <li>• Ampliamente utilizadas en los estudios sobre antiemesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos sensibles que las EVA para detectar cambios</li> </ul>
EPN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad similar a las EVA</li> <li>• Sencillas de entender para los pacientes</li> <li>• Proporcionan datos fácilmente analizables por estadística</li> <li>• No requieren soporte de papel o informático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor experiencia de empleo para el registro de NVIQ</li> <li>• Menor evidencia sobre su utilidad para detectar cambios</li> </ul>

Teniendo en cuenta todo esto, se seleccionó el cuestionario MAT (*MASCC Antiemesis Tool*), una herramienta diseñada en 2003 por la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) y validada para su empleo en clínica (Molassiotis et al., 2007).

El **MAT** distingue claramente las fases aguda y tardía, permite documentar el número de vómitos y mide el grado de náuseas según una escala de puntuación numérica. Contiene 8 preguntas. Las 4 primeras se refieren a los síntomas en fase aguda y vienen precedidas por un encabezado que explica esta circunstancia. Las 4 siguientes corresponden a los síntomas en fase tardía y vienen precedidas también de un encabezado explicativo (Figura 4.1).

**La herramienta MASCC Antiemesis**

Por favor, conteste las siguientes preguntas al día siguiente de recibir quimioterapia el:

Dia    Mes    Día de la semana

---

**Náuseas y vómitos**  
**durante las primeras 24 horas después de la quimioterapia:**  
 (En esta página las preguntas se refieren a las primeras 24 horas después de la quimioterapia):

1) ¿Ha vomitado en las 24 horas posteriores a la quimioterapia?      Sí  No   
 (Elija una)

2) Si ha vomitado durante las 24 horas siguientes a la quimioterapia, ¿cuántas veces lo ha hecho?        
 (Escriba el número de veces en este recuadro)

3) ¿Ha tenido náuseas durante las 24 horas posteriores a la quimioterapia?      Sí  No   
 (Elija una)

4) Si ha tenido náuseas, por favor, marque o escriba el número que más se acerca a su experiencia.  
 ¿Cuántas náuseas ha tenido en las últimas 24 horas?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10        
 Ninguna      El máximo posible      (Escriba el número en este recuadro)

Multinational Association of Supportive Care in Cancer™      © 2004 All Rights Reserved      2

---

**La herramienta MASCC Antiemesis**

En esta página las preguntas se refieren al periodo de tiempo que abarca desde el día siguiente a la quimioterapia hasta 4 días después.  
 Así que en esta página las preguntas se refieren al tiempo de después de las primeras 24 horas.

Por favor, conteste las siguientes preguntas cuatro días después de recibir quimioterapia el:

Dia    Mes    Día de la semana

---

**Náuseas y vómitos tardíos**

5) ¿Ha vomitado durante las 24 horas siguientes a la quimioterapia o incluso más tarde?      Sí  No   
 (Elija una)

6) ¿Si ha vomitado durante este periodo de tiempo, ¿cuántas veces lo ha hecho?        
 (Escriba el número de veces en este recuadro)

7) ¿Ha tenido náuseas durante las 24 horas siguientes a la quimioterapia o incluso más tarde?      Sí  No   
 (Elija una)

8) Si ha tenido náuseas, por favor, marque o escriba el número que más se acerque a su experiencia.  
 ¿Cuántas náuseas tuvo durante este periodo?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10        
 Ninguna      El máximo posible      (Escriba el número en este recuadro)

Multinational Association of Supportive Care in Cancer™      © 2004 All Rights Reserved      3

Figura 4.1. Hojas 2 y 3 del cuestionario MAT

Como las preguntas 5 y 7, tal y como están redactadas, podían generar errores se modificaron del siguiente modo:

5. ¿Ha vomitado **a partir** de las 24h tras la quimioterapia o incluso más tarde?
7. ¿Ha tenido náuseas **a partir** de las 24h tras la quimioterapia o incluso más tarde?

#### 4.4.2. Medida de calidad de vida

Para documentar la calidad de vida se revisaron las siguientes herramientas de medida:

- **QLQ-C30** – *Quality-of-Life Questionnaire Core 30*: desarrollado por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* para medir la calidad de vida.
- **FLIE** (*Functional Living Index-Emesis*). Es el más específico y el más utilizado en los trabajos sobre antiemesis. Fue el elegido para esta investigación (Anexo 4).

El **QLQ-C30** recoge 6 escalas funcionales, 3 escalas para síntomas (entre ellas una para las náuseas y vómitos) y 6 ítems individuales. Ha sido comparado por Zee et al. (2003) con el FLIE y con una escala visual analógica sobre calidad de vida global (*EuroQoL Visual Analog Scale*), encontrando en general buenas correlaciones entre ellas. Sin embargo, no está focalizado en el impacto de las náuseas y vómitos en la calidad de vida sino en el impacto que tiene la enfermedad y el tratamiento global.

En 1992 Lindley et al. (1992) publicaron una versión modificada del cuestionario **FLIC** (*Functional Living Index-Cancer*) (Shipper et al., 1984). Las 22 preguntas que contenía, se reducen a 18 y se centran en la valoración del impacto de las náuseas y vómitos en la actividad física, la funcionalidad social-emocional y la capacidad para disfrutar de las comidas. La nueva herramienta recibe el nombre de **FLIE** (*Functional Living Index-Emesis*) y en ella las nueve primeras cuestiones se refieren a las náuseas y las nueve siguientes a los vómitos. Presentan un formato similar al del FLIC y cada ítem se responde empleando una **EPN de 100 mm graduada de 1 a 7 puntos** y con los extremos etiquetados como **“Totalmente/Muchísimo”** y **“Ninguno/En absoluto”** (Figura 4.1) (Martin et al., 2003). Todas las preguntas tienen el mismo valor y se suman para obtener la puntuación global de dominio que oscila entre 9 y 63. Los dos dominios se suman finalmente para obtener una puntuación total entre 18 y 126. Los valores más altos son más favorables y se relacionan con una mayor capacidad para mantener las actividades de la vida diaria (Martin et al., 2003).

Deben responderse al menos 5 preguntas para obtener la puntuación global. Si hay respuestas perdidas se asigna a cada una de ellas el valor promedio calculado con las respuestas contestadas (Ballatori et al., 2007).

Martin et al. (2003) validaron la herramienta empleando una versión modificada del cuestionario que permitía documentar la emesis aguda y la tardía

durante 5 días de seguimiento (la versión inicial se había desarrollado únicamente para 3 días).

No encontramos una versión validada para su empleo en España. En la traducción realizada decidimos modificar las preguntas con leyenda inversa, diseñadas así para evitar respuestas miméticas pero que generan errores de cumplimentación. De hecho Martin et al. (2003) consideran erróneas aquellas respuestas que difieren más de 50 mm respecto a la media del resto y atribuyen el error a la existencia de estas escalas inversas. En esos casos asigna el valor promedio, como si se tratara de valores perdidos. Para evitar esta posibilidad y asumiendo las limitaciones del cambio, decidimos obviar el empleo de escalas inversas.

El FLIE se debería rellenar al mismo tiempo que cada anotación en el MAT (el día +1 y el día +5) pero sólo en el caso de que el paciente presentara síntomas.

El impacto final en la calidad de vida, según el FLIE, se documenta mediante un sistema binario. Se analiza por separado para las náuseas y los vómitos y se define como **NO impacto en la calidad de vida** un valor promedio >6 para cada ítem en la escala numérica de siete (Martin et al., 2003) o una puntuación global del dominio >54 (Ballatori et al., 2007) (Figura 4.1). Éste último criterio (puntuación global de dominio) es el que hemos seguido en el presente trabajo.

#### Functional Living Index-Emesis

¿Le han impedido las **náuseas** mantener sus actividades habituales de ocio o diversión?



Figura 4.1. Ejemplo de una pregunta del cuestionario FLIE con la definición de **NO** impacto en la calidad de vida

#### 4.4.3. Versión final del Diario de Recogida de Náuseas y Vómitos

Como hemos dicho antes debía permitir la notificación de aspectos como: registro diferenciado de las náuseas y los vómitos; distinción clara de las fases aguda y tardía; datos de incidencia, frecuencia, intensidad y duración de los episodios; interferencia de la emesis en la funcionalidad; registro de la medicación antiemética empleada; notificación de efectos adversos.

La herramienta MAT permitiría el registro diferenciado de náuseas y vómitos, con la distinción clara de fases. El cuestionario FLIE recogería el impacto de los síntomas en la funcionalidad. Era preciso entonces añadir una sección para el registro de la medicación, la documentación de efectos adversos y la hora de inicio y fin de los síntomas (para establecer la duración y frecuencia de los episodios).

La versión final del diario se configuró de la siguiente manera (Anexo 2):

1. En la **primera** hoja se recogen algunas instrucciones siguiendo una estructura similar a la del **formulario MAT**: explicación del objetivo del diario; descripción de conceptos y tiempos de seguimiento de los síntomas (fase aguda y tardía); indicaciones sobre cómo y cuándo rellenarlo o cómo devolverlo a su destinatario. Se añadió un apartado específico para rellenar día y hora de “comienzo-fin” del tratamiento de QMT, así como posibles observaciones.
2. En la **segunda** hoja se recogen los síntomas correspondientes a las primeras 24h, siguiendo el modelo de la **herramienta MAT**. Se añadió una sección para el registro de fecha y hora de “inicio-fin” de los síntomas. Se remite además a las hojas 5 y 6, para cumplimentar el cuestionario FLIE, en el caso de que hayan aparecido náuseas o vómitos en fase aguda.
3. En la **tercera** hoja se recogen los síntomas correspondientes a los días +1 a +5, siguiendo el modelo de la **herramienta MAT** con el cambio de redacción de las preguntas 5 y 7 descrito anteriormente. Se remite asimismo a las páginas 7 y 8 para cumplimentar el cuestionario FLIE en el caso de que hayan aparecido síntomas tardíos.
4. La **cuarta** hoja está diseñada para el registro de la medicación y de los efectos adversos. El empleo de tratamiento de rescate debe anotarse especificando día y hora.
5. Las **páginas 5 a 8** contienen el **Cuestionario FLIE** para valoración del impacto en la calidad de vida. Deben rellenarse sólo en el caso de que aparezcan síntomas en alguna de las dos fases.

## 4.5. Descripción de las variables analizadas

Como variables de identificación se registraron:

- Número de historia
- Apellidos y nombre del paciente
- Número identificador

A partir de este momento, sólo se empleó el número identificador, con objeto de garantizar el tratamiento anónimo de los datos.

### 4.5.1. Variables demográficas

- Edad (años)
- Fecha de nacimiento (día/mes/año)
- Sexo
- Raza
  - blanca
  - negra
  - otros
- Estado civil
  - casado
  - divorciado
  - religioso
  - separado
  - soltero
  - viudo
- Estado laboral
  - activo
  - inactivo
  - otros

### 4.5.2. Variables antropométricas

- Talla (cm)
- Peso real (kg)
- Peso ideal (kg) (Robinson)
- Peso ajustado (kg) = peso ideal + 0,4\*(peso real – peso ideal)
- Superficie corporal (SC) (m<sup>2</sup>) (Dubois-Dubois)
- Índice de masa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>)
- Sobrepeso/Obesidad según clasificación SEEDO 2007. (Anexo 5)

#### 4.5.3. Variables clínicas

- Diagnóstico: según una adaptación de la clasificación del NCCN por su localización anatómica. (Anexo 6)
- Estadio tumoral I-IV según AJCC (American Joint Committee on Cancer 7th Edition)
- Estado general (ECOG). (Anexo 7)
- Comorbilidades
  - Diabetes
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
  - Hipertensión arterial (HTA)
  - Insuficiencia cardíaca: clasificación funcional de la *New York Heart Association (NYHA)* > II. (Anexo 8)
  - Insuficiencia renal (IR): tasa de filtración glomerular <60ml/min según la clasificación de la *National Kidney Foundation (NKF)*. (Anexo 9)
  - Insuficiencia hepática (IH): *Child-Pugh* analítico > 7. (Anexo 10)
  - Otros
- Susceptibilidad individual para la emesis en comparación con familiares o amigos
- Antecedentes eméticos
  - Mareo del viajero (cinetosis)
  - Náuseas y vómitos en el embarazo
  - Náuseas relacionadas con algunos alimentos
  - Náuseas o vómitos por quimioterapia previa
  - Náuseas o vómitos por radioterapia previa
  - Náuseas o vómitos tras cirugía
  - Náuseas o vómitos anticipatorios
- Consumo semanal de alcohol
- Cirugía reciente (en los 3 meses previos al ciclo de tratamiento)
- Expectativas de presentar náuseas o vómitos
  - 1 = estoy casi seguro/a de que no
  - 2 = es improbable
  - 3 = tengo alguna probabilidad
  - 4 = probablemente
  - 5 = estoy casi seguro/a de que sí
- Nivel de ansiedad y depresión: medidos mediante la Escala de Ansiedad – Depresión Hospitalaria (HAD), (Zigmond & Snaith, 1983). (Anexo 11).
- Comida previa a la quimioterapia
- Insomnio (definido como horas de sueño < 6 o una diferencia del 15% respecto a las horas de sueño habituales)



- Otras patologías potencialmente relacionadas con la emesis. Las 4 primeras se refieren a antecedentes y el resto se consideraron únicamente cuando se presentaban en el momento de recogida de la información (el día del tratamiento o durante los 5 días siguientes)
  - Problemas vestibulares o de equilibrio
  - Patología tiroidea (hipotiroidismo o hipertiroidismo)
  - Migraña acompañada de náuseas o vómitos
  - Problemas gastrointestinales: gastritis, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico, úlcera
  - Obstrucción gastrointestinal
  - Afectación de sistema nervioso central
  - Alteración hidroelectrolítica
  - Desequilibrio metabólico: uremia o cetoacidosis diabética
  - Otros. Especificar.

#### 4.5.4. Variables de tratamiento

- Fecha de administración del tratamiento (día/mes/año)
- Día de la semana en que se administró el tratamiento
- Hora de inicio de la quimioterapia (--:--)
- Intención de la quimioterapia
  - adyuvante
  - neoadyuvante
  - paliativa
  - mantenimiento
  - desconocida
- Nivel emetógeno del esquema (NE) según el fármaco de mayor poder emetógeno de acuerdo a la clasificación de Grunberg 2011
- Radioterapia (RDT) concurrente (sí/no): QMT vs radio-QMT (RQMT)
  - zona de irradiación (abdomen superior, cabeza y cuello, columna, hueso, mama, pelvis, tórax)
  - nivel emetógeno (mínimo/bajo/moderado/alto)
- Nivel emetógeno total (QMT+RDT)
- Paciente *naïve* (sí/no) vs QMT previa
- Número de línea de quimioterapia (1ª, 2ª, 3ª, ≥ 4)
- Número de ciclo de quimioterapia (1º, 2º, 3º; etc.)
- Pauta de tratamiento
  - principios activos
  - esquema con **platinos** como grupo (sí/no) o con cisplatino, carboplatino, oxaliplatino de manera individual (sí/no)

- esquema con **taxanos** como grupo (sí/no) o con docetaxel, paclitaxel de manera individual (sí/no)
- esquema con **antraciclinas** (convencional/liposomal/no)
- esquema AC (combinación antraciclina-ciclofosfamida) (sí/no)
- esquema con irinotecan (sí/no)
- número de fármacos del esquema
- fármacos no citostáticos incluidos
- dosis total de cada fármaco (mg)
- dosis por SC, peso o ABC ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ;  $\text{mg}/\text{kg}$ ;  $\text{mg} \cdot \text{min}/\text{mL}$ )
- reducción de dosis respecto al protocolo (sí/no)
- duración del tratamiento de QMT (horas/días)
- vía de administración (intravenosa/oral/locorregional/otras)
- esquema con citostáticos orales (sí/no)
- disolvente empleado: NaCl 0,9%; Glucosa 5%; hipertónico con manitol (en el caso del cisplatino).
- concentración del fármaco en el suero de dilución (mg/ml)
- tiempo de infusión (horas)
- velocidad de infusión (mg/h)
- terapia hormonal concurrente (sí/no)
- Pauta antiemética empleada
  - grupos de premedicación según combinación de principios activos. (Anexo 9).
    - corticoide empleado: dexametasona/metilprednisolona
    - dosis de corticoide (mg)
    - vía de administración del corticoide (intravenosa/oral)
    - duración de la profilaxis tras el tratamiento (días)
- Medicación crónica del paciente
  - principios activos implicados
  - tratamiento habitual con benzodiazepinas (sí/no)
  - tratamiento concomitante con opiáceos (sí/no)

#### 4.6. Datos de respuesta emética y calidad de vida

##### 4.6.1. Control de la sintomatología emética

- Presencia de emesis (náuseas y/o vómitos) en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)
- Tiempo de inicio de los síntomas (horas)
- Número de vómitos en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)

- Clasificación del número de vómitos en grado 1-4 en cada periodo según *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versión 4.03 de 2010 (CTCAE 4.03). (Anexo 3).
- Grado de náusea en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)
- Fallo de tratamiento en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)
- Fallo por vómito vs fallo por uso de rescate
- Tiempo de fallo de tratamiento (horas)
- Respuesta completa en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)
- Protección completa en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)
- Control total en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)
- Duración de los síntomas (horas)

#### **4.6.2. Calidad de vida medida mediante el cuestionario FLIE**

- Impacto en la calidad de vida en el periodo global (0-120 horas) y en cada fase (aguda y tardía)
- Puntuación de dominio para náuseas en fase aguda
- Puntuación de dominio para vómitos en fase aguda
- Puntuación total del FLIE (náuseas + vómitos) en fase aguda
- Puntuación de dominio para náuseas en fase tardía
- Puntuación de dominio para vómitos en fase tardía
- Puntuación total del FLIE (náuseas + vómitos) en fase tardía
- Preguntas del FLIE de menor puntuación en cada fase (aguda y tardía)

#### **4.7. Efectos adversos relacionados con los antieméticos**

La selección de los efectos adversos (EA) se hizo según los asociados a cada grupo de antieméticos (*ASHP Therapeutic Guidelines, 1999*) y teniendo en cuenta los documentados con más frecuencia en los trabajos con antieméticos (Eisenberg et al., 2003; Hesketh et al., 2003; Einhorn, et al., 2007). La lista se simplificó al máximo para facilitar la cumplimentación a los pacientes y evitar la pérdida de datos. Se consideraron únicamente los EA de los fármacos más empleados y su documentación se hizo en todos los casos según percepción del paciente:

- dolor de cabeza
- estreñimiento
- diarrea

- dolor abdominal
- ardor de estómago
- insomnio
- ansiedad
- nerviosismo
- cansancio
- somnolencia
- mareo
- vértigo
- fiebre (> 38º)
- escalofríos
- otros (texto a rellenar)

#### 4.8. Tratamiento de los datos

En todos los casos se ha empleado el método común de redondeo de dosis:

- para dígitos menores a 5: si el siguiente decimal es menor que 5, el anterior no se modifica
- para dígitos mayores o iguales a 5: si el siguiente decimal es mayor o igual que 5, el anterior se incrementa en una unidad

Los datos de **talla** se han expresado sin decimales; los valores de **peso** e **índice de masa corporal** con un solo decimal; la **superficie corporal** con dos decimales.

Los **porcentajes** se han expresado sin decimales para valores superiores a 10 y con un decimal en caso contrario. Cuando el decimal ya redondeado es exactamente de 0,5 se ha mantenido. Por ese motivo y dadas las limitaciones del redondeo de dosis, en algunas ocasiones la suma de porcentajes difiere de 100.

Los porcentajes asociados a figuras se han reflejado sin decimales para facilitar la visualización.

#### 4.8. Análisis estadístico

Se empleó el programa estadístico Stata® versión 12 según se indica a continuación:

##### Estadística descriptiva:

- Las variables de distribución normal se describieron con el valor de la media, la desviación estándar o el rango (mínimo y máximo). En el caso de existencia de valores extremos se empleó la mediana

- Las variables dicotómicas se expresaron en números absolutos y/o porcentaje

Test estadísticos:

- Para comprobar el efecto de la fase aguda sobre la fase tardía se empleó **Chi de McNemar**
- Para ver cómo afectaban las variables ordinales a las variables dicotómicas se empleó la **U de Mann Whitney**
- Para ver la asociación de variables cuantitativas con variables ordinales se realizó **correlación de Spearman**
- Para comprobar si existía relación entre variables dicotómicas o policotómicas se realizó **Chi cuadrado** o **test de Fisher** (si los valores esperados eran menores a 5)
- Para determinar la magnitud de la interacción entre variables dicotómicas /policotómicas se utilizó **regresión logística simple** (RLS) y, según el caso, **regresión logística múltiple** (RLM) obteniendo el correspondiente *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC).
- Para elegir las variables que se incluirían en el modelo de regresión logística multivariable se utilizó un algoritmo de selección (*stepwise*) fijando los valores p de entrada y salida en 0,2 y 0,1 respectivamente. Los resultados de dicho modelo se muestran en el texto encabezados como regresión logística múltiple escalonada (RLME).



## **5. Resultados**

---





## 5. Resultados

El reclutamiento se realizó entre marzo y mayo de 2013. Se invitó a participar en el estudio a 60 pacientes, de los que uno finalmente declinó la invitación y 5 no devolvieron el diario. Una vez obtenida la enmienda al protocolo, en septiembre de 2013, se reclutaron de manera retrospectiva 103 pacientes más. Se dispone, por tanto, de datos de respuesta emética de 157 pacientes.

Los **esquemas antineoplásicos** recibidos por los pacientes, con su correspondiente nivel emetógeno, se detallan en la Tabla 5.1:

<i>Tabla 5.1. Esquemas antineoplásicos (n 157)</i>		NE	Nº Pac
1.	Adriamicina	3	1
2.	Adriamicina – Ciclofosfamida	4	1
3.	Adriamicina Liposomal	2	1
4.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino	3	1
5.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Ciclofosfamida Oral	3	1
6.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Gemcitabina	2	2
7.	Bevacizumab	1	6
8.	Bevacizumab – Carboplatino – Nab-Paclitaxel	3	1
9.	Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel	3	4
10.	Bevacizumab – Ciclofosfamida Oral	3	3
11.	Bevacizumab – Gemcitabina – Oxaliplatino	3	1
12.	Bevacizumab – Irinotecan	3	1
13.	Bevacizumab – Irinotecan – Mitomicina	3	2
14.	Bevacizumab – Paclitaxel	2	1
15.	Cabazitaxel	2	1
16.	Capecitabina – Carboplatino	3	1
17.	Capecitabina – Docetaxel	2	1
18.	Capecitabina – Docetaxel – Oxaliplatino	3	1
19.	Capecitabina – Gemcitabina – Oxaliplatino	3	2
20.	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)	3	13
21.	Carboplatino – Docetaxel	3	3
22.	Carboplatino – Etopósido Intravenoso	3	2
23.	Carboplatino – Etopósido Oral	3	1
24.	Carboplatino – Gemcitabina	3	2
25.	Carboplatino – Paclitaxel	3	9
26.	Carboplatino – Pemetrexed	3	6
27.	Cetuximab	2	1

<b>Tabla 5.1. Esquemas antineoplásicos (n 157)</b>		<b>NE</b>	<b>Nº Pac</b>
28.	Cetuximab – Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan	3	1
29.	Cetuximab – Gemcitabina – Oxaliplatino	3	2
30.	Cetuximab – Irinotecan	3	1
31.	Ciclofosfamida – Docetaxel	3	5
32.	Ciclofosfamida – Docetaxel – Trastuzumab	3	1
33.	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)	4	10
34.	Cisplatino	4	3
35.	Cisplatino – Gemcitabina	4	3
36.	Cisplatino – Paclitaxel	4	5
37.	Cisplatino – Pemetrexed	4	5
38.	Docetaxel	2	12
39.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)	3	1
40.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFIRINOX)	3	16
41.	Fluorouracilo/Leucovorin – Oxaliplatino (FOLFOX)	3	3
42.	Gemcitabina	2	2
43.	Gemcitabina – Irinotecan	3	1
44.	Gemcitabina – Nab-Paclitaxel	2	1
45.	Gemcitabina – Oxaliplatino (GEMOX)	3	6
46.	Irinotecan – Mitomicina	3	1
47.	Nab-Paclitaxel	2	1
48.	Paclitaxel	2	1
49.	Paclitaxel – Trastuzumab	2	1
50.	Trastuzumab	2	6

NE = nivel emetógeno según la Clasificación de Grunberg (2011), pero incluyendo el esquema Antraciclina-Ciclofosfamida entre los de alto poder emetógeno; Pac = Pacientes

## 5.1. Descriptiva de los pacientes

### 5.1.1. Variables demográficas

Todos los pacientes del estudio fueron de raza blanca. Las principales características demográficas se resumen a continuación (Tabla 5.2):

<b>Tabla 5.2. Variables demográficas de los pacientes</b>					
<b>Edad (años)</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Edad mujer	90	57	10,9	31	77
Edad varón	67	64	8,0	47	81
Total	157	56	10,4	31	81
<b>Sexo</b>			<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>	
Mujer			90	57%	
Varón			67	43%	

<b>Estado civil</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Casado	135	86%
Soltero	14	8,9%
Viudo	5	3,2%
Otros	3	1,9%

<b>Estado laboral</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Activo	39	25%
Inactivo	73	46,5%
Otros	45	29%

n: número de pacientes; DE: desviación estándar; min: mínimo; max: máximo

Un 82% de los pacientes eran mayores de 50 años y un 30% mayores de 65 años. Sólo un 12% superaban los 70 años de edad.

### 5.1.2. Variables antropométricas

Se recogen en la Tabla 5.3 con los principales descriptivos estadísticos:

**Tabla 5.3. Variables antropométricas de los pacientes**

<b>Talla (cm)</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Mujer	90	160	6,35	142	176
Varón	67	172	6,66	148	196
Total	157	165	8,79	142	196
<b>Peso real (kg)</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Mujer	90	63,7	11,7	45,0	98,5
Varón	67	80,4	13,9	58,0	118,0
Total	157	70,8	15,1	45,0	118,0
<b>Peso Ideal (kg)</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Mujer	90	53,7	4,1	41,9	64,0
Varón	67	66,0	4,9	48,4	83,4
Total	157	58,9	7,6	41,9	83,4
<b>Peso ajustado (kg)</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Mujer	90	57,7	5,7	44,4	73,3
Varón	67	71,8	6,9	56,5	87,6
Total	157	63,7	9,4	44,4	87,6
<b>SC (m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Mujer	90	1,66	0,14	1,35	2,04
Varón	67	1,93	0,17	1,62	2,30
Total	157	1,77	0,20	1,35	2,30
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
Mujer	90	24,8	4,5	14,9	41,5
Varón	67	27,3	4,4	20,1	39,0
Total	157	25,9	4,6	14,9	41,5

SC: superficie corporal; IMC: índice de masa corporal

Un 19% de los pacientes presentaban obesidad y un 31% sobrepeso. La descripción del peso ajustado en estos pacientes fue (Tabla 5.4):

**Tabla 5.4. Peso ajustado en pacientes obesos y con sobrepeso**

	n	media	DE	min	max
<b>Peso ajustado (kg) Obesidad</b>					
Mujer	12	66,2	5,4	56,1	73,3
Varón	18	77,8	6,7	56,5	87,6
Total	30	73,1	8,4	56,1	87,6
<b>Peso ajustado (kg) Sobrepeso</b>					
Mujer	24	59,5	4,2	51,9	66,9
Varón	25	72,6	4,5	64,7	83,3
Total	49	66,2	7,9	51,9	83,3

### 5.1.3. Variables clínicas

El **diagnóstico** más frecuente fue el cáncer de mama (27%). Un 55% de los pacientes presentaban **estadio IV**; la mayoría tenían buen estado general (**ECOG 0-1** en el 85% de los pacientes) y pocas comorbilidades (27% **hipertensión**; 13% **diabetes**). El 51% de las mujeres que habían tenido algún **embarazo** habían presentado NV relacionadas con el mismo. La mayoría de los pacientes (60%) pensaba que no aparecerían náuseas o vómitos tras el tratamiento y presentaban un nivel de **ansiedad-depresión** dentro de la normalidad (79%). Algo más de la mitad (53%) habían tenido **insomnio** la noche previa y el 22% lo presentaban de manera habitual. Sólo 8 pacientes refirieron ser más **susceptibles para náuseas y vómitos** que sus familiares o amigos; la mayoría se consideraban igual (Tabla 5.5).

Cincuenta y dos pacientes (33%) habían sufrido cirugía en los 3 meses previos al ciclo de tratamiento estudiado y 7 de ellos (13,5%) habían tenido náuseas o vómitos post-cirugía.

Ciento veintisiete pacientes (81%) habían recibido **quimioterapia previa** y 49 de ellos (39%) habían tenido náuseas o vómitos secundarios al tratamiento. El 94% de los esquemas recibidos por estos pacientes eran de alto o moderado nivel emetógeno.

Cincuenta pacientes (32%) habían sido sometidos a tratamiento de **radioterapia** con anterioridad; 6 de ellos (12%) con náuseas o vómitos asociados.

**Tabla 5.5. Variables clínicas de los pacientes**

<b>Diagnóstico (n 157)</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Cabeza y cuello	6	3,8%
Colorrectal	28	18%
Esófago-Gástrico	11	7,0%
Ginecológicos (ovario, endometrio)	19	12%
Mama	43	27%
No microcítico de pulmón (CNMP)	21	13%
Páncreas	13	8,3%
Otros *	16	9,6%

\* Diagnósticos con una n<5: Enfermedad de Paget extramamaria (n 1); Hepatobiliares (n 4); Mesotelioma (n 2); Microcítico de pulmón (n 3); Próstata (n 3); Tiroides (n 1); Vejiga-urotelio (n 2).

**Nota.** Para el análisis posterior del riesgo asociado a cada diagnóstico se tendrán en cuenta únicamente los diagnósticos con una n > 5

<b>Estadio (n 157)</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
I	17	11%
II	24	15%
III	29	19%
IV	87	55%

<b>ECOG (n 157)</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
0	74	47%
1	60	38%
2	17	11%
3	6	3,8%

<b>Susceptibilidad individual (n 151)</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
0 = menos	49	32,5%
1 = igual	94	62%
2 = más	8	5,3%

<b>Comorbilidades (n 157)</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Diabetes	21	13%
EPOC	2	1,3%
Hipertensión	43	27%
Insuficiencia cardíaca	2	1,3%
Insuficiencia hepática* (n 80)	1	1,3%
Insuficiencia renal (n 152)	10	6,6%

<b>Antecedentes eméticos</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Mareo del viajero (n 157)	21	13%
Náuseas o vómitos en el embarazo (n 65)	33	51%
Náuseas o vómitos por alimentos (n 157)	9	5,7%
Náuseas o vómitos por QMT previa (n 127)	49	39%
Náuseas o vómitos por RDT previa (n 50)	6	12%
Náuseas o vómitos tras cirugía (n 51)	7	14%
Náuseas o vómitos anticipatorios (n 127)	7	5,5%

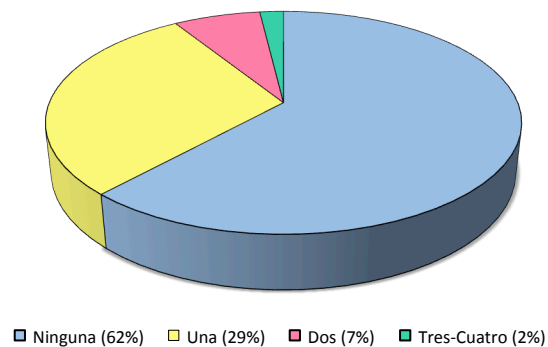
**Tabla 5.5. Variables clínicas de los pacientes**

	Nº Pacientes	Porcentaje
<b>Consumo semanal alcohol (n 152)</b>		
Nada	66	43%
De 0-5 bebidas/semana	44	29%
De 5 a 10 bebidas/semana	26	17%
Más de 10 bebidas/semana	16	11%
<b>Cirugía reciente (n 157)</b>	52	33%
<b>Náuseas o vómitos post-cirugía (n 52)</b>	7	13,5%
<b>Expectativas (n 156)</b>		
1 = estoy casi seguro/a de que no	94	60%
2 = es improbable	22	14%
3 = tengo alguna probabilidad	29	19%
4 = probablemente	7	4,5%
5 = estoy casi seguro/a de que sí	4	2,5%
<b>Nivel ansiedad-depresión HAD (n 157)</b>		
Normal	124	79%
Dudoso	18	11,5%
Patológico	15	9,5%
<b>Comida previa a la QMT (n 153)</b>	149	97%
<b>Insomnio noche previa (n 156)</b>	83	53%

Entre paréntesis se indica el número de pacientes correspondientes a cada categoría cuando la n es distinta a 157 y los porcentajes se expresan respecto este número

\*La insuficiencia hepática se pudo establecer para 80 pacientes según una versión modificada de la clasificación Child-Pugh explicada en el Anexo 10.

El 62% de los pacientes no presentaban comorbilidades asociadas y en caso de presentar alguna lo más frecuente es que fuera sólo una. (Figura 5.1)

**Figura 5.1. Número de comorbilidades de los pacientes**

La incidencia de otras patologías relacionadas con la emesis se resume en la Tabla 5.6:

**Tabla 5.6. Otras patologías relacionadas con la emesis**

	Nº Pacientes	Porcentaje
<b>Problemas vestibulares o equilibrio</b>	41	26%
<b>Problemas de tiroides</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Hipertiroidismo	1	5,1%
Hipotiroidismo	8	0,6%
<b>Migraña acompañada de NV</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Nº Pacientes</b>
	18	11,5%
<b>Problemas gastrointestinales</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Gastritis	1	0,6%
Hernia de hiato	5	3,2%
Reflujo gastroesofágico	41	26%
<b>Obstrucción gastrointestinal</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Nº Pacientes</b>
	2	1,3%
<b>Afectación de SNC</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Nº Pacientes</b>
	4	2,5%

SNC: sistema nervioso central; NV: náuseas y/o vómitos

Destaca un porcentaje significativo de pacientes con reflujo gastroesofágico. El 26% tenían antecedentes de vértigo o problemas de equilibrio pero ninguno de ellos presentaba patología activa el momento del tratamiento. Ningún paciente presentó desequilibrio hidroelectrolítico o metabólico en el periodo de tiempo estudiado.

#### 5.1.4. Variables de tratamiento

- Variables generales

Dos tercios de los ciclos evaluados correspondían al año 2012. La distribución por **día de la semana** fue bastante homogénea y la mayoría de los esquemas se comenzaron a administrar entre las **12h-15h** (61%). La intención del tratamiento fue **paliativa** casi en la mitad de los pacientes (44%) y el **nivel emetógeno** moderado-alto en el 78% de ellos. Sólo un 12% de los esquemas se administraron de manera concomitante con **radioterapia**. El 64% de los pacientes estaban en **primera línea** de tratamiento. Un 31% de los tratamientos correspondían a un **primer ciclo**, pero sólo en un 19% de los casos (30) se trataba de **pacientes nuevos** (que recibían un primer ciclo de una primera línea) (Tabla 5.7).

**Tabla 5.7. Variables generales de tratamiento**

<b>Año de administración del ciclo</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
2012	103	66%
2013	54	34%
<b>Día semana</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Lunes	33	21%
Martes	34	22%
Miércoles	27	17%
Jueves	35	22%
Viernes	28	18%
<b>Hora inicio tratamiento</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Antes de las 12h	35	22%
Entre las 12-15h	96	61%
Más tarde de las 15h	26	17%
<b>Intención de la QMT</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Adyuvante	35	22%
Neoadyuvante	44	28%
Paliativa	68	44%
Mantenimiento	10	6,4%
<b>Nivel emetógeno de la QMT</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
1-Mínimo	6	3,8%
2-Bajo	31	20%
3-Moderado	93	59%
4-Alto	27	17%
<b>QMT vs RQMT</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Quimioterapia	138	88%
Radio-quimioterapia	19	12%
<b>Nivel emetógeno de la RDT</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
1-Mínimo	4	16%
2-Bajo	16	64%
3-Moderado	5	20%
4-Alto	0	0,0%
<b>Pacientes naïve</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
	30	19%
<b>Número de línea de tratamiento</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Primera	101	64%
Segunda	24	15%
Tercera	11	7,0%
Más de 3 líneas	21	13%



**Tabla 5.7. Variables generales de tratamiento**

Número de ciclo de tratamiento	Nº Pacientes	Porcentaje
Primero	48	31%
Segundo	20	13%
Tercero	26	17%
Cuarto	20	13%
Quinto	11	7,0%
Sexto	7	4,5%
Más de 6	25	16%

A continuación se describen las variables relacionadas con la pauta de QMT empleada, el esquema de premedicación administrado o el tratamiento farmacológico habitual de los pacientes.

- Esquema de quimioterapia

Los **antineoplásicos** más frecuentemente empleados como grupo fueron los platinos (90 pacientes) y los taxanos (48 pacientes). Los citostáticos que se administraron con más frecuencia individualmente considerados se muestran en la Tabla 5.8:

**Tabla 5.8. Antineoplásicos más frecuentemente empleados**

		Nº Pacientes	Porcentaje
1.	Bevacizumab	19	12%
2.	Carboplatino	30	19%
3.	Ciclofosfamida*	21	13%
4.	Cisplatino	16	10%
5.	Docetaxel**	23	15%
6.	Epirubicina	10	6,4%
7.	Fluorouracilo	21	13%
8.	Gemcitabina	22	14%
9.	Irinotecan	24	15%
10.	Oxaliplatino	44	28%
11.	Paclitaxel / Nab-paclitaxel**	21 / 3	15%
12.	Pemetrexed	11	7,0%

\* 18 de administración intravenosa y 3 de administración oral

\*\*Hubo un paciente que recibió Cabazitaxel. Por eso el número total de pacientes con taxanos fue de 48.

La mayoría de los esquemas (55%) **combinaban** dos fármacos y un 31% de ellos contenían **fármacos no citostáticos**, sobre todo anticuerpos monoclonales (Tabla 5.9).

**Tabla 5.9. Variables relacionadas con el esquema de quimioterapia**

Número de fármacos de la pauta	Nº Pacientes	Porcentaje
Un fármaco	32	20%
Dos fármacos	87	55%
Tres fármacos	20	13%
Más de 3 fármacos	18	11,5%
Fármacos no citostáticos*	Nº Pacientes	Porcentaje
Bifosfonatos	7	4,5%
Folinato cálcico	21	13%
Anticuerpos monoclonales	32	20%

\*En algunos casos, los esquemas combinaban varios fármacos no citostáticos (p.ej. ácido zoletrónico y anticuerpos monoclonales). Por eso la suma final de porcentajes supera el 31% global.

La **dosis media** total y según parámetros antropométricos (SC/kg) u otros (ABC – área bajo la curva) para los principales antineoplásicos se describe en las Tablas 5.10 y 5.11 según se trate de QMT o RQMT.

**Tabla 5.10. Dosis total – Dosis por SC/ABC en Quimioterapia**

		n	Dosis total (mg) media (min-max)	Dosis según SC/ABC media (min-max)
1.	Carboplatino	26	392 (115-810)	ABC 3,5 (1,2-6,1)
2.	Ciclofosfamida	18	1010 (930-1100)	588 mg/m <sup>2</sup> (539-621)
3.	Cisplatino	9	132 (100-150)	70 mg/m <sup>2</sup> (50-77)
4.	Docetaxel	22	130 (95-170)	76 mg/m <sup>2</sup> (58-100)
5.	Epirubicina	10	163 (145-175)	97 mg/m <sup>2</sup> (91-100)
6.	Gemcitabina	21	1863 (940-2500)	1038 mg/m <sup>2</sup> (607-1582)
7.	Irinotecan	23	254 (130-330)	142 mg/m <sup>2</sup> (88-155)
8.	Oxaliplatino	40	161 (115-240)	89 mg/m <sup>2</sup> (76-136)
9.	Paclitaxel	16	166 (85-340)	94 mg/m <sup>2</sup> (54-176)
10.	Pemetrexed	11	936 (850-1000)	494 mg/m <sup>2</sup> (462-505)

SC: superficie corporal; ABC: área bajo la curva (mg\*min/mL)

**Tabla 5.11. Dosis total – Dosis por SC/kg/ABC en Quimio-radioterapia**

		n	Dosis total (mg) media (min-max)	Dosis según SC/kg/ABC media (min-max)
1.	Bevacizumab	1	1000 (1000-1000)	16 mg/kg (16-16)
2.	Carboplatino	4	323 (130-550)	ABC 2,85 (1,5-4,9)
3.	Cetuximab	1	500 (500-500)	265 mg/m <sup>2</sup> (265-265)
4.	Cisplatino	7	60 (50-78)	35 mg/m <sup>2</sup> (30-50)
5.	Docetaxel	1	35 (35-35)	20 mg/m <sup>2</sup> (20-20)
6.	Etopósido	1	160 (160-160)	79 mg/m <sup>2</sup> (79-79)
7.	Gemcitabina	1	100 (100-100)	47 mg/m <sup>2</sup> (47-47)
8.	Irinotecan	1	100 (100-100)	53 mg/m <sup>2</sup> (53-53)
9.	Oxaliplatino	4	98 (90-110)	50 mg/m <sup>2</sup> (48-53)
10.	Paclitaxel	5	90 (72-100)	53 mg/m <sup>2</sup> (50-61)
11.	Trastuzumab	1	400 (400-400)	6 mg/kg (6-6)

El 16% de los esquemas se administraron con alguna **reducción de dosis**.

La **duración del tratamiento** fue inferior a 24 horas en el 71% de los casos. Un 14% de los esquemas se prolongaron durante 46 o 72 horas, en relación con la infusión continua de 5-fluorouracilo o la infusión intermitente de etopósido durante 3 días consecutivos. El resto corresponden a esquemas con citostáticos orales que prolongaban el tratamiento, en algunos casos, hasta 21 días.

Un 15% de los tratamientos incorporaban **citostáticos orales**, siendo la **capecitabina** el más frecuentemente pautado (78%). Los otros fármacos de administración oral fueron la **ciclofosfamida** y el **etopósido**. El resto de anti-neoplásicos se administraron en todos los casos por vía intravenosa.

La **velocidad** y el **tiempo** medio de infusión de los fármacos más empleados se muestran en la Tabla 5.12.

**Tabla 5.12. Velocidad y tiempo medio de infusión de los citostáticos**

		<b>Tiempo infusión (horas-minutos)</b>	<b>Velocidad media (mg/h) (min-max)</b>
1.	Carboplatino	1h	352 (115-810)
2.	Ciclofosfamida	1h 30 min	673 (620-733)
3.	Cisplatino	1h	102 (50-150)
4.	Docetaxel	1h	110 (33-150)
5.	Epirubicina	30 min	309 (175-340)
6.	Gemcitabina	30-140 min	2986 (958-4200)
7.	Irinotecan	1h 30 min	149 (65-207)
8.	Oxaliplatino	2-4h	76 (29-120)
9.	Paclitaxel	1-3h	96 (36-300)
10.	Pemetrexed	10 min	5615 (5100-6000)

Se analizaron los esquemas con citostáticos considerados prototipo de fármacos emetógenos. Un 10% de los tratamientos incluían **cisplatino** y un 11% algún tipo de **antraciclina**.

#### **Cisplatino**

Dieciséis pacientes recibieron **cisplatino**, diez a dosis  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> y 7 a dosis  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>.

Siete pacientes recibieron el cisplatino junto a radioterapia, con dosis que oscilaban entre 30-50 mg/m<sup>2</sup> (Tabla 5.11), siendo más frecuentes las dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>.

### **Antraciclinas**

Se administraron a un total de 17 pacientes: 12 de ellos recibieron las presentaciones convencionales y los otros 5 presentaciones liposómicas. En la mayoría de los casos los liposomas fueron pegilados (4 pacientes).

En un 65% de los casos (11 pacientes) la antraciclina se combinó con ciclofosfamida. Las formas liposomales se emplearon tanto en monoterapia como en esquemas de combinación junto a carboplatino o gemcitabina.

- **Medicación profiláctica**

Existen dos fases a tener en cuenta en la protección antiemética: la **precoz o aguda**, que se administra antes de iniciarse la quimioterapia y la **tardía**, en la que la medicación se mantiene durante un periodo que oscila habitualmente entre 1-3 días. La profilaxis de la QMT oral presenta aspectos diferenciales y frecuentemente se prolonga más tiempo.

Los esquemas de profilaxis empleados en las distintas fases, aguda y tardía, se muestran en las Tablas 5.13 y 5.16. El esquema antagonista-5HT3 + corticoide se empleó con frecuencia en ambas fases. En la Figura 5.2 se muestra la distribución de pacientes según el fármaco usado y las fases de su empleo.

La descripción según grupos principales de fármacos antieméticos se describe a continuación.

### **Aprepitant**

El **aprepitant** se empleó sólo en 5 pacientes y según pauta habitual: 125 mg una hora antes del tratamiento y después, cada 24h, a dosis de 80 mg durante 2 días más.

En la **fase aguda** se asoció en todos los pacientes a antagonista-5HT3 y corticoide, formando parte de los esquemas de “triple terapia”. En la **fase tardía** se administró junto corticoide.

### **Antagonistas 5HT3**

Formaron parte del esquema de premedicación de 138 pacientes (88%). Hubo 51 pacientes (37%) que lo recibieron también después. (Tablas 5.13 y 5.16; Figura 5.2)

El más utilizado fue el **ondansetrón** (120 pacientes; 76%) que se empleó a dosis fija de 8 mg vía intravenosa. Se mantuvo después en 33 pacientes (27,5%), durante 1-3 días, según pauta de 8 mg cada 8-12 horas.

El **palonosetrón** se administró a la dosis estándar de 250 mcg por vía intravenosa y, dada su prolongada semivida de eliminación, se consideró que se mantenía tras el tratamiento durante 24 horas (Tabla 5.16 y Figura 5.2)

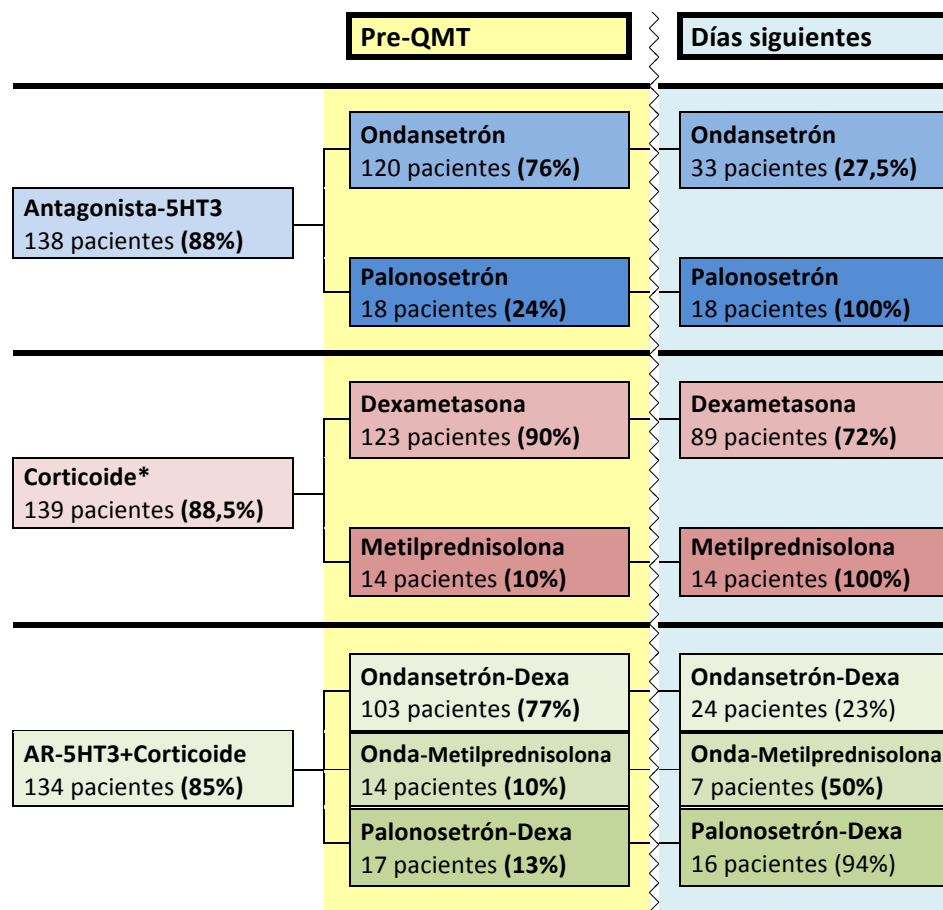


Figura 5.2. Distribución del empleo de antieméticos en fase precoz y tardía

Dexa = dexametasona; Onda = ondansetrón

**Nota.** Los porcentajes de los antieméticos como grupo se refieren al total de pacientes de la muestra (157); los de la "Pre-QMT" se expresan respecto los que recibieron antagonista-5HT3, corticoide o la combinación de ambos; y los de los "Días siguientes" respecto a los que recibieron la misma medicación en fase aguda.

\*En total se empleó en 139 pacientes, pero en fase aguda sólo en 137; hubo dos pacientes que lo recibieron en fase tardía sin hacerlo durante la fase aguda

### **Corticoides**

Se administraron a un total de 137 pacientes en la fase precoz (Pre-QMT) y a 103 pacientes en fase tardía (Tablas 5.13 y 5.16; Figura 5.2). Hubo dos pacientes que no lo recibieron en fase aguda y sí durante la fase tardía, de modo que el número total de pacientes con corticoide fue de 139.

En el 90% de los casos (123 pacientes) se empleó **dexametasona**. Se administró por vía intravenosa en todos menos dos. Las dosis fueron variables, desde 4 mg hasta 20 mg, siendo la dosis de 20 mg la más habitual (67,5%) (Tabla 5.13).

Catorce pacientes recibieron **metilprednisolona**, a dosis fija de 40 mg y en todos los casos por vía oral.

De los 103 pacientes que lo recibieron en fase tardía, 81 (79%) lo hicieron durante 1-3 días, siendo lo más frecuente la administración durante 3 días (41 pacientes; 40%). Se utilizó tanto en monoterapia como en combinación (Tablas 5.13 y 5.16).

### **Antagonistas-5HT3 + Corticoides**

Fue la asociación más habitual: se empleó hasta en un 85% de los pacientes durante la fase aguda y en un 36% durante la fase tardía (Tablas 5.13 y 5.16; Figura 5.2)

El **ondansetrón** se combinó tanto con dexametasona como con metilprednisolona. El **palonosetrón**, en cambio, se utilizó únicamente junto a dexametasona (Figura 5.2).

### **Metoclopramida**

Se prescribió siempre durante los días siguientes al tratamiento excepto en un paciente que lo recibió antes, sin continuarlo después. En total, 40 pacientes recibieron como profilaxis esta benzamida.

La duración de los tratamientos fue en general más prolongada que con el resto de antieméticos (antagonistas-5HT3 o corticoides) y frecuentemente se administró durante 7 días (31%) o más (23%).

En la mayoría de los pacientes se asoció a corticoide (29 de 40; 72,5%) y un 25% de ellos la recibieron en monoterapia (10 de 40).

Vamos a ver ahora la descripción completa de los esquemas de profilaxis en función de la fase de tratamiento: aguda o tardía.

- **Fase aguda**

El 98% de los pacientes recibieron algún tipo de premedicación antes del tratamiento de QMT pero sólo el 90% incluían fármacos anti-eméticos: 13 pacientes recibieron dexclorfeniramina en monoterapia.

Se emplearon antagonistas NK-1, antagonistas-5HT3 y corticoides. La combinación más frecuente fue **Ondansetrón + Corticoide** (73%). La descripción completa de los esquemas utilizados puede verse en la Tabla 5.13.

**Tabla 5.13. Medicación empleada Pre-tratamiento**

Esquemas de premedicación	Nº Pacientes	Porcentaje
Aprepitant-Ondansetrón-Corticoide ±Otros	2	1,3%
Aprepitant-Palonosetrón-Corticoide ±Otros	3	1,9%
<b>Ondansetrón-Corticoide ±Otros</b>	115	73%
Palonosetrón-Corticoide ±Otros	14	8,9%
Ondansetrón ±Otros	3	1,9%
Palonosetrón ±Otros	1	0,6%
Corticoide ±Otros	3	1,9%
Otros	13	8,3%
Nada	3	1,9%
<b>Antieméticos de bajo índice terapéutico</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Metoclopramida	1	0,6%
<b>Adyuvantes (74%)</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Dexclorfeniramina	112	71%
Benzodiazepinas	4	2,6%
<b>Tipo de corticoide</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Dexametasona</b>	123	90%
4-8 mg	19	15%*
10-16 mg	21	17%*
20 mg	83	67,5%*
<b>Metilprednisolona**</b>	14	10%
<b>Vía administración del corticoide</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Oral	16	12%
Intravenosa	121	88%

\*Porcentaje referido respecto a los pacientes en tratamiento con dexametasona

\*\*La metilprednisolona se empleó siempre a dosis de 40 mg.

Dentro de la categoría “Otros” se incluyeron:

- antieméticos de bajo índice terapéutico, como la **metoclopramida** que, antes del tratamiento, sólo se empleó en un paciente (asociada a ondansetrón + corticoide)
- fármacos **adyuvantes**, como antihistamínicos o benzodiazepinas, que se emplearon hasta en un 74% de las profilaxis. El más utilizado fue la **dexclorfeniramina** (Tabla 5.13).

Como era de esperar, la distribución de las pautas de premedicación fue diferente según el **nivel emetógeno de la QMT** recibida (Tabla 5.14 y 5.15):

**Tabla 5.14. Grupos de premedicación y Nivel Emetógeno del esquema de QMT**

	Mínimo	Bajo	Moderado	Alto	Total
<b>Apre-Onda-Cort</b>	0	2	0	0	1
<b>Apre-Palo-Cort</b>	0	0	1	2	3
<b>Onda-Cort</b>	0	17	78	20	113
<b>Palo-Cort</b>	0	2	7	5	14
<b>Ondansetrón</b>	0	1	2	0	3
<b>Palonosetrón</b>	0	0	1	0	1
<b>Corticoide</b>	0	2	1	0	3
<b>Otros</b>	6	4	3	0	13
<b>Nada</b>	0	3	0	0	3
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>31</b>	<b>93</b>	<b>27</b>	<b>157</b>

**Apre** = Aprepitant; **Onda** = Ondansetrón; **Cort** = Corticoide; **Palo** = Palonosetrón

- ningún paciente del nivel 1 recibió antieméticos; todos fueron premedicados con dexclorfeniramina
- los pacientes con esquemas de NE 3-4 recibieron la doble asociación antagonista-5HT3 y corticoide con más frecuencia que los que recibieron QMT de bajo poder emetógeno (Tabla 5.15) (con diferencias estadísticamente significativas)

**Tabla 5.15. Relación Grupos de premedicación – Nivel emetógeno**

	Mínimo-Bajo	Moderado-Alto	Total
Aprepitant + Antago-5HT3 + Corticoide	2 / 8,3%	3 / 2,6%	5
Antago-5HT3 + Corticoide	19 / 79%	110 / 94%	129
Monoterapia (Antago-5HT3 o Corticoide)	3 / 12,5%	4 / 3,4%	7
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>117</b>	<b>141</b>

**p= 0,049\***

**Nota.** Los porcentajes se expresan respecto a la columna, es decir, en función del poder emetógeno del esquema al que se asociaron. No se han tenido en cuenta los pacientes premedicados con fármacos no antieméticos (por eso la n es distinta de 157).

Estas diferencias desaparecerían al comparar la premedicación de los pacientes con QMT de alto y moderado poder emetógeno por lo que, la comparación de eficacia entre estos esquemas de premedicación, se realizó en ese subgrupo de pacientes (n 120).



- **Fase tardía**

Un total de 118 pacientes (75%) continuaron tratamiento antiemético los días siguientes a la QMT. Veintidós recibían esquemas de mínimo-bajo NE y los otros 96 quimioterapia de moderado-alto poder emetógeno.

Lo más habitual es que el tratamiento se mantuviera durante **3 días** (37%) y que incluyera la combinación de **dos fármacos** (61%) (Tabla 5.16).

Los más empleados en esta fase fueron los **corticoides**, incorporados a un 86% de los esquemas y utilizados tanto en monoterapia (25 pacientes) como en combinación (77 pacientes). Sus asociaciones más frecuentes fueron con **antagonista-5HT3** (36%) y con **metoclopramida** (23%) (Tabla 5.16).

**Tabla 5.16. Profilaxis antiemética Post-tratamiento (n 118)**

Esquemas de medicación post-tratamiento	Nº Pacientes	Porcentaje
<b>Ondansetrón-Corticoide</b>	32	27%
<b>Palonosetrón-Corticoide</b>	11	9,3%
Ondansetrón	1	0,9%
Palonosetrón	2	1,7%
Corticoide	25	21%
Corticoide-Aprepitant*	5	4,2%
<b>Corticoide-Metoclopramida **</b>	29	25%
Metoclopramida	12	7,6%
Otros (cinitaprida)	1	0,6%
<b>Número de fármacos</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Uno	41	35%
Dos	72	61%
Tres	5	4,2%
<b>Duración del tratamiento***</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
1 día	20	17%
2 días	24	20%
3 días	44	37%
más de 3 días	30	26%
<b>Corticoide empleado (n 102) ****</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Dexametasona	88	86%
Metilprednisolona	14	14%

\* Tres de los pacientes recibieron previamente Palonosetrón

\*\* Dos de los pacientes recibieron previamente Palonosetrón

\*\*\*En caso de la combinación de dos fármacos se tuvo en cuenta la duración del antiemético pautado durante más tiempo

\*\*\*\* Porcentaje expresado respecto a los pacientes que recibieron corticoide

La distribución de los esquemas de profilaxis post-tratamiento fue también dependiente del **nivel emetógeno de la QMT**, encontrándose diferencias significativas en varios casos (Tabla 5.17). Hubo dos pacientes con QMT de mínimo nivel emetógeno que, en esta fase, sí recibieron tratamiento antiemético.

Estas diferencias seguían siendo significativas al comparar los esquemas moderadamente emetógenos con los de nivel 4.

**Tabla 5.17. Profilaxis Post-tratamiento en función del nivel emetógeno**

Antieméticos / NE	Mínimo	Bajo	Moderado	Alto	Total
Corticoide+Antago-5HT3	0	8 / 62%	24 / 60%	11 / 73%	43
Corticoide	0	5 / 38%	16 / 40%	4 / 27%	25
p=0,652					
Corticoide+Metoclopramida	1 / 100%	1 / 17%	24 / 60%	1 / 20%	27
Corticoide	0	5 / 83%	16 / 40%	4 / 80%	25
p=0,061					
Corticoide+Antago-5HT3	0	8 / 89%	24 / 50%	11 / 92%	43
Corticoide+Metoclopramida	1 / 100%	1 / 11%	24 / 50%	1 / 8,3%	27
p=0,005*					
Corticoide+Metoclopramida	1 / 50%	1 / 50%	24 / 83%	1 / 25%	27
Metoclopramida	1 / 50%	1 / 50%	6 / 17%	4 / 75%	12
p=0,019*					

**Nota.** Porcentajes expresados respecto a la columna, es decir, en función del poder emetógeno del esquema al que se asociaron

- Medicación crónica

Hubo 10 pacientes (6,4%) que recibieron terapia hormonal concurrente como parte de su tratamiento anticanceroso (Tabla 5.18).

**Tabla 5.18. Terapia hormonal y Quimioterapia asociada**

Fármaco	Nº Pacientes	Quimioterapia asociada
Goserelina	1	Docetaxel
	1	Trastuzumab
Letrozol	3	Trastuzumab
Letrozol + Fulvestrant	1	Bevacizumab
Leuprorelina	2	Docetaxel
Megestrol acetato	1	Bevacizumab-Irinotecan
Tamoxifeno	1	Trastuzumab

El acetato de megestrol se empleó tanto como estimulante del apetito como antineoplásico hormonal para el tratamiento de un carcinoma adenoide quístico en una línea muy avanzada de tratamiento (la 10ª).

Un 8% de los pacientes referían consumo de **opioides** para el control de dolor y un 37% estaban en tratamiento con **benzodiazepinas**.

Hasta aquí hemos recogido los datos de la estadística descriptiva. Vamos a ver ahora los datos de respuesta emética.

## 5.2. Datos de respuesta emética y calidad de vida

### 5.2.1. Control de sintomatología emética

Como se indicó al inicio de la descripción de resultados, algunos pacientes no devolvieron el diario por lo que sólo se dispone de datos de respuesta emética de 157 pacientes.

Los resultados se expresarán de forma global para todos los pacientes, así como distinguiendo a los que recibieron QMT alta o moderadamente emetógena (120 pacientes), ya que muchos de los trabajos publicados sobre el tema incluyen sólo este tipo de pacientes y facilitará la comparación de resultados.

Las variables de respuesta se expondrán en el siguiente orden:

- 1º Emesis (náuseas y/o vómitos)
- 2º Vómitos
- 3º Náuseas
- 4º Fallo de Tratamiento (vómito o uso de medicación de rescate)
- 5º Respuesta Completa – inverso del Fallo de Tratamiento
- 6º Protección Completa
- 7º Control Total – inverso de la Emesis

Los datos de Respuesta Completa, Protección Completa y Control Total reflejan el manejo adecuado de la terapia antiemética y son interesantes, sobre todo, para la comparación bibliográfica.

A efectos de conclusiones se analizarán fundamentalmente la emesis, los vómitos, las náuseas y el fallo de tratamiento. Todo ello en relación con el impacto en la calidad de vida, que es quizá el dato más relevante para el objetivo de nuestro trabajo: optimizar las pautas de antiemesis incrementando al máximo el confort de los enfermos.

La Figura 5.3 muestra cómo se presentaron los **síntomas de forma global y en cada periodo**. Puede observarse que:

- la mayoría de la sintomatología se debe a la aparición de **náuseas**
- el porcentaje de vómitos no alcanza ni la mitad del porcentaje global de síntomas
- la fase **tardía** (FT) es la más problemática con porcentajes de más del doble respecto a la fase aguda (FA)

- la mayoría de los pacientes que presentan vómitos presentan simultáneamente náuseas

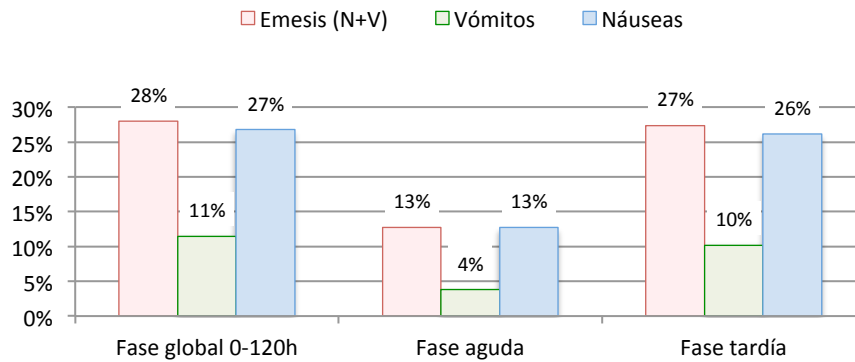


Figura 5.3. Datos de respuesta emética en toda la población (n 157)

La presentación detallada de la emesis, los vómitos y las náuseas en el periodo global de 0-120 horas, según el nivel emetógeno de los tratamientos recibidos fue (Tabla 5.19):

Tabla 5.19. Emesis, Vómitos y Náuseas según el Nivel emetógeno de la QMT

Nivel emetógeno	n	Emesis (N + V)	Vómitos	Náuseas
1 - Mínimo	6	1 paciente --- 17%	0 pacientes --- 0%	1 paciente --- 17%
2 - Bajo	31	7 pacientes -- 23%	1 paciente -- 3,2%	7 pacientes -- 23%
3 - Moderado	93	24 pacientes -- 26%	8 pacientes -- 8,6%	24 pacientes -- 26%
4 - Alto	27	12 pacientes -- 44%	9 pacientes --- 33%	10 pacientes -- 37%

La distribución completa del tipo de síntoma experimentado en las distintas fases se muestra en la Figura 5.4.

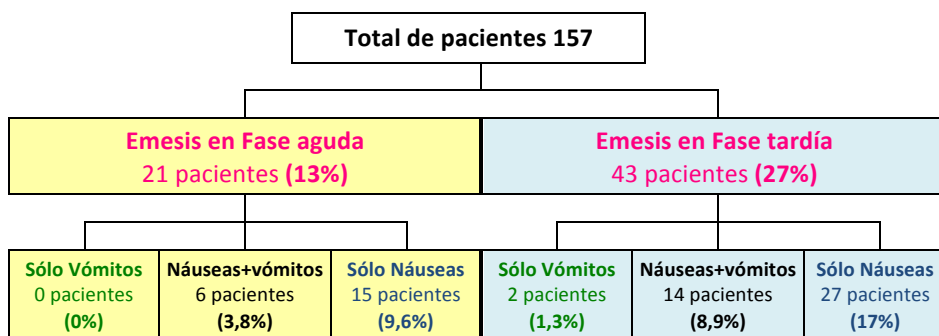


Figura 5.4. Distribución de síntomas (náuseas y vómitos) en cada fase

Nuevamente se reafirma que la mayoría de los pacientes que tuvieron vómitos los presentaron junto a las náuseas y que éstas fueron el principal problema en cuanto a incidencia.

Respecto a la **emesis anticipatoria**, 7 de los pacientes tuvieron síntomas eméticos en el momento de comenzar el ciclo de tratamiento estudiado. Todos ellos habían recibido QMT previamente pero sólo 5 habían tenido NVIQ y estrictamente hablando, sólo esos 5 se puede considerar que presentaron emesis anticipatoria. Ninguno presentaba obstrucción gastrointestinal o afectación del SNC que pudieran justificar la aparición de los síntomas. Suponen un 4,5% respecto al total de pacientes de la serie y un 6,25% si tenemos en cuenta únicamente los que habían tenido experiencia previa de NVIQ.

Vamos a ver ahora de manera desglosada cada uno de los síntomas:

### 1º EMESIS (náuseas y/o vómitos)

Un total de 44 pacientes (28%) experimentaron náuseas y/o vómitos (NV), en algún momento durante los 5 días de seguimiento. Todos los que tuvieron sintomatología emética en fase aguda, excepto uno, tuvieron también NV en fase tardía. Un total de 19 pacientes experimentaron síntomas en ambas fases. Los pacientes con NV en fase tardía eran más del doble (43) respecto a la fase aguda (21) (Figura 5.5).

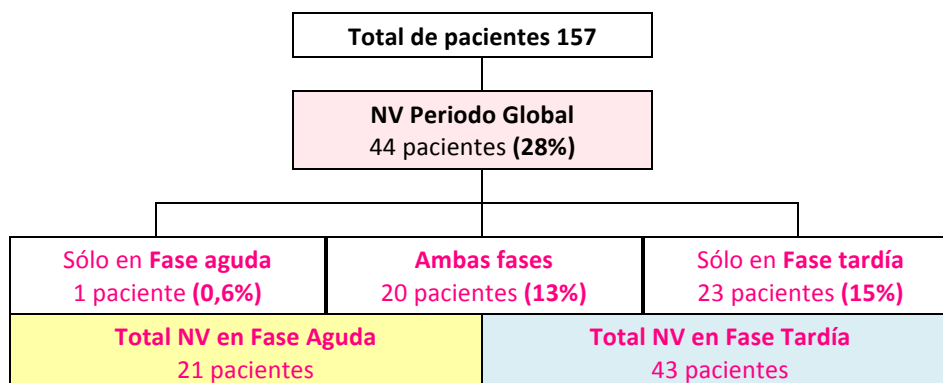


Figura 5.5. Pacientes con Náuseas y/o Vómitos en el periodo global y en cada fase

Si consideramos exclusivamente los pacientes con **esquemas de QMT de alto-moderado nivel emetógeno** (n 120) fueron 36 los que presentaron emesis en el periodo global de 5 días (un 30%). Los síntomas se presentaron en 19 pacientes durante la fase aguda y en 35 durante la fase tardía. Un 14% presentaron vómitos (17 pacientes) y el doble náuseas (34 pacientes).

Hubo por tanto 8 pacientes que presentaron síntomas a pesar de haber recibido QMT de mínimo-bajo poder emetógeno.

Casi todos los pacientes con síntomas en fase aguda también los presentaron en fase tardía; de hecho su aparición en las primeras 24 horas demuestra ser **factor pronóstico** respecto a su aparición posterior y el riesgo de síntomas tardíos se multiplica por 23 ( $p < 0,0001$ ; IC 3,73-947,45).

Un aspecto importante a estudiar es el **momento** desde la administración de la quimioterapia en el que el **paciente comienza con la sintomatología emética**.

El **tiempo medio de inicio** de los síntomas fue de 33,6 horas (intervalo 1,75-104,5). Los detalles de esta variable en cada fase se muestran en la Tabla 5.20.

**Tabla 5.20. Tiempo medio de inicio de los síntomas (horas) (n 41)**

	n	media	DE	min	max
<b>Periodo 0-120h</b>	43	33,8	25,39	1,75	104,5
<b>Fase aguda</b>	19	12,15	7,41	1,75	24,00
<b>Fase tardía</b>	22	52,16	21,37	27,3	104,5

**Nota.** Hubo un paciente que inició los síntomas en fase tardía pero no registró el momento exacto del inicio. Por ese motivo los datos se expresan respecto a 43 pacientes.

El inicio de los síntomas siguió un patrón característico, con tres etapas claras en la presentación de los mismos. La primera, dentro de las 12 horas tras la administración de la QMT, durante la fase aguda; la segunda, a partir de las 18 horas, entre la fase aguda y la tardía; y la tercera en torno a las 48 horas:

- **Primer momento (entre 1,75h-12,5h):** 11 pacientes comenzaron con los síntomas en este periodo. Los tratamientos recibidos por estos pacientes fueron:
  - Antraciclina – Ciclofosfamida (3)
  - Capecitabina – Oxaliplatino (1)
  - Ciclofosfamida – Docetaxel (1)
  - Cisplatino – Pemetrexed (1)
  - FOLFIRI (1)
  - FOLFIRINOX (2)
  - Irinotecan – Bevacizumab (1)
  - Irinotecan – Mitomicina (1)
- **Segundo momento (entre 18h-34,25h):** 16 pacientes comenzaron con los síntomas en esta segunda etapa. Los tratamientos antineoplásicos administrados fueron:
  - Antraciclina – Ciclofosfamida (1)
  - Bevacizumab (1)

- Capecitabina – Gemcitabina – Oxaliplatino	(1)
- Carboplatino – Adriamicina liposomal pegilada	(1)
- Carboplatino – Paclitaxel	(1)
- Carboplatino – Pemetrexed	(1)
- Cisplatino	(2)
- Cisplatino – Pemetrexed	(1)
- Docetaxel – Oxaliplatino – Capecitabina	(1)
- FOLFOXIRI	(3)
- Irinotecan – Cetuximab	(1)
- Irinotecan – Gemcitabina	(1)
- Paclitaxel	(1)

- **Tercer momento (entre 45h-77,25h):** 14 pacientes comenzaron con los síntomas en esta etapa más tardía. Los esquemas de QMT empleados fueron:

- Antraciclina – Ciclofosfamida	(2)
- Capecitabina – Oxaliplatino	(1)
- Carboplatino – Docetaxel	(1)
- Carboplatino – Paclitaxel (± Bevacizumab)	(2)
- Cisplatino – Pemetrexed	(1)
- Docetaxel	(3)
- FOLFOXIRI	(1)
- Gemcitabina	(1)
- Gemcitabina – Oxaliplatino	(1)

Ningún paciente comenzó con los síntomas entre las 12-18h o entre las 34-45h. Es preciso aclarar, sin embargo, que esta descripción corresponde exclusivamente al inicio de los síntomas, sin comprobar si una vez comenzados siguen el mismo patrón, puesto que el cuestionario MAT no permite documentar esta información.

La Figura 5.6 recoge de forma gráfica el momento en que se iniciaron los síntomas a lo largo de los 5 días de seguimiento.

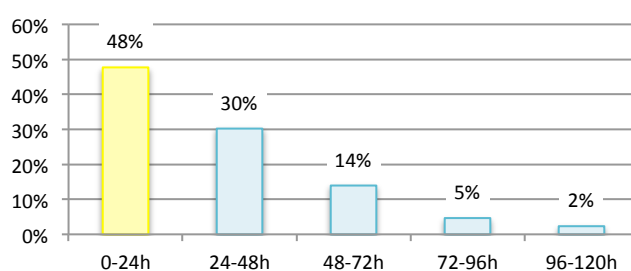


Figura 5.6. Momento en que se iniciaron los síntomas

Se observa que los síntomas se iniciaron durante la fase aguda en el 48% de los pacientes y que a partir de las 72h la aparición de náuseas y/o vómitos disminuye considerablemente.

Resulta importante resaltar que el gran porcentaje de pacientes que experimentaron sintomatología, habían recibido medicación antiemética:

- en la **fase aguda**: todos menos uno (20 de 21; 95%)
- en la **fase tardía**: 30 de 43 (70%). En realidad durante la fase tardía fueron 34 los pacientes con síntomas que recibieron antieméticos, pero 4 de ellos se consideraron desprotegidos porque los síntomas aparecieron una vez finalizada la profilaxis.

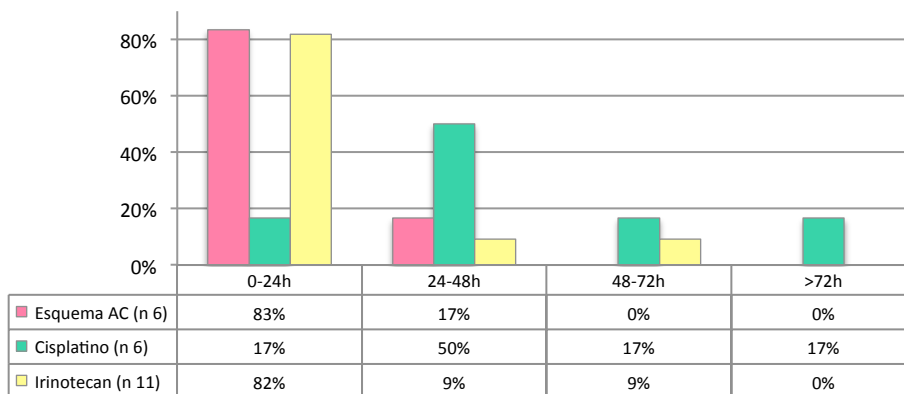
En cuanto al empleo de **medicación de rescate** fue del 30% (13 de 44).

Otro aspecto a considerar fue si el **tipo de citostático** administrado condicionaba de alguna manera, tanto el inicio como la duración de la sintomatología.

En la Figura 5.7 se puede ver que el principal esquema vinculado a aparición de **síntomas en fase aguda** fue el **esquema AC** (83%) y el principal fármaco el **irinotecan** (82%).

El **esquema AC** originó los síntomas siempre en las primeras 48h, especialmente en las 24h iniciales. Pero ¿cuál era el peso de cada integrante de esta asociación? Lamentablemente los datos disponibles no han permitido contestar a esta pregunta ya que no se dispuso de suficiente población con antraciclina o ciclofosfamida en monoterapia y sólo hubo 3 pacientes con otras asociaciones.

En cuanto a la **fase tardía** el protagonismo le correspondió al **cisplatino** que originó síntomas incluso a partir del tercer día (Figura 5.7):



**Figura 5.7. Tiempo de inicio de los síntomas según el fármaco administrado**



También es relevante la **duración de los episodios eméticos**. Se pudo determinar para 33 pacientes, puesto que 3 de los pacientes con síntomas no cumplimentaron esa información y otros 8 tuvieron síntomas que persistieron más allá de los 5 días de seguimiento. Hubo otros tres pacientes con síntomas más allá de las 120h de los que sí se dispone de información y que han sido incluidos en el análisis. El **tiempo medio de duración** de los síntomas fue de 46,66 horas (intervalo 0,01-132h).

La **máxima duración** documentada fue de **132 horas** y la finalización de los síntomas en este paciente tuvo lugar a las 168,75 horas del inicio de la QMT (casi 7 días después). Había recibido adriamicina liposomal pegilada junto a carboplatino.

El **tiempo medio de duración** de los síntomas para los principales fármacos involucrados se muestra en la Tabla 5.21.

**Tabla 5.21. Tiempo medio de duración de los síntomas (horas) según fármacos**

	n	media	mediana	min	max
Antraciclinas	8	69,07	85,00	0,20	132
Esquema AC	6	65,50	85,00	0,20	125
Cisplatino	6	41,14	23,50	0,02	>120*
Irinotecan	11	44,10	38,00	0,17	>120*

\*En los pacientes en que los síntomas finalizaron más allá de los 5 días de seguimiento sin conocer el momento exacto (2 con cisplatino y 2 con irinotecan) se ha asumido una duración = 120h - tiempo de inicio de los síntomas.

Por último es interesante detallar el momento en que finalizaron los síntomas, para tener una idea más precisa de cuánto tiempo debería prolongarse la profilaxis. De forma global el tiempo medio de finalización fue de **90,11 horas** (intervalo 26,33-164,75h). Los datos respecto a los principales antineoplásicos se muestran en la Tabla 5.22.

**Tabla 5.22. Tiempo medio de fin de los síntomas (horas) según fármacos**

	n	media	mediana	min	max
Antraciclinas	8	102,5 = 4,27 días	113,50	33	164,75 = 6,86 días
Esquema AC	6	90,10 = 3,75 días	96,00	33	143,25 = 5,96 días
Cisplatino	6	87,22 = 3,63 días	92,65	30,52	>120 = > 5 días
Irinotecan	11	77,64 = 3,24 días	65,67	26,33	128,75 = 5,36 días

### **Descripción general de los pacientes con emesis**

En las Tablas 5.23, 5.26, y 5.29 se muestran las **características** de los **pacientes** que presentaron NV, las variables relacionadas con el **esquema de QMT** y las particularidades de la **premedicación empleada**, respectivamente. En la última tabla (5.29) se incluye también la medicación crónica de los pacientes. Se resaltan en amarillo los factores que resultaron significativos.

Las características recogidas en la primera tabla son aquellas que la bibliografía destaca o ha estudiado como implicadas en los episodios eméticos.

**Tabla 5.23. Características generales de los pacientes con EMESIS (n 44)**

<b>Edad</b>	<p>Edad media de 57 años (intervalo 35-79)</p> <p>Conforme aumentaba la <b>edad</b>, disminuía la incidencia de NVIQ (OR 0,97; p=0,045; IC 0,93-0,99)</p> <p>Los <b>≤50 años</b> tenían un riesgo 3 veces mayor de presentar emesis que los que superaban los <b>65 años</b> (OR 2,98; p=0,045; IC 1,02-8,67)</p> <p>Entre los 50 y 65 años el riesgo parece mayor pero no se alcanzó significación estadística (OR 2,17; p=0,089; IC 0,88-5,32)</p>
<b>Sexo</b>	Mujeres (59%). El sexo no demostró ser un factor importante
<b>Diagnóstico</b>	<p>De forma relativa los más implicados en la aparición de NV (considerando sólo aquellos diagnósticos con n &gt; 5) fueron:</p> <p><b>Esófago-Gástrico</b> (6 de 11) &gt; <b>Cabeza y cuello</b> (3 de 6) &gt; <b>CNMP</b> (7 de 21) &gt; <b>Ginecológicos</b> (6 de 19) &gt; <b>Páncreas-Hepatobiliares</b> (5 de 17) &gt; <b>Mama</b> (10 de 43) &gt; <b>CCR</b> (5 de 28)</p> <p>Nota: entre paréntesis el número de pacientes con NV respecto al total de pacientes con el mismo diagnóstico</p> <p>Los pacientes con tumor <b>esófago-gástrico</b> demostraron tener más riesgo de presentar NVIQ que los que tenían CCR (Tabla 5.24)</p>
<b>Estadio</b>	<p><b>Estadio IV:</b> 28 pacientes (64%); <b>Estadio III:</b> 6 pacientes (14%); <b>Estadio II:</b> 6 pacientes (14%); <b>Estadio I:</b> 4 pacientes (9,1%)</p> <p>No fue un factor importante para la emesis</p>
<b>ECOG</b>	<p>Al aumentar el <b>ECOG</b> aumentaba la incidencia de emesis (OR 1,88; p=0,004; IC 1,22-2,90). Los porcentajes eran 18%, 32%, 41% y 67% para ECOG 0, 1, 2 y 3 respectivamente)</p> <p>La diferencia eran aún más significativa al comparar <b>ECOG 0-1</b> vs <b>ECOG 2-3</b> de modo que los pacientes con ECOG 2-3 presentaban un riesgo 2,8 veces mayor de presentar NVIQ (p=0,026; IC 1,12-6,95)</p>
<b>Comorbilidades</b>	<p>Sólo 15 pacientes presentaron comorbilidades (34%); la más frecuente fue la diabetes (7 pacientes)</p> <p>Los que tenían <b>hipertensión</b> mostraron menos riesgo de presentar NVIQ (OR 0,32; p=0,020; IC 0,13-0,84)</p> <p>El número de comorbilidades no demostró ser un factor relevante en la aparición de síntomas</p>

**Tabla 5.23. Características generales de los pacientes con EMESIS (n 44)**

<b>Susceptibilidad individual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=Menos – 9 pacientes (21%)</li> <li>• 1=Igual – 29 pacientes (67%)</li> <li>• 2=Más – 5 pacientes (12%)</li> </ul> <p>Por cada aumento de un punto en la <b>susceptibilidad individual</b> el riesgo de NVIQ aumentaba 2,36 veces (<math>p=0,014</math>; IC 1,18-4,72). El riesgo de los <b>más</b> susceptibles frente al resto se multiplicó por 4,7 (<math>p=0,040</math>; IC 1,07-20,59) y al compararlos con la categoría <b>menos</b> por 7,4 (<math>p=0,014</math>; IC 1,49-36,82)</p>
<b>Cinetosis</b>	4 de los pacientes (9%) que presentaron NV tenían antecedentes de mareo del viajero pero no influía en la aparición de síntomas
<b>NV por embarazo</b>	65 mujeres, de las 90 del estudio, habían tenido embarazos previos. La mitad de ellas (33) habían presentado emesis grávida pero sólo 7 (21%) tuvieron emesis post-QMT. El porcentaje de emesis en el resto era del 31% y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas
<b>NV por alimentos</b>	Seis pacientes (14%) habían tenido <b>NV</b> en relación con algunos <b>alimentos</b> y tenían más riesgo de presentar NVIQ (OR 5,78; $p=0,016$ ; IC 1,38-24,29)
<b>NV post-QMT previa</b>	Los que habían tenido <b>NVIQ con anterioridad</b> (25 pacientes; 76%) demostraron ser más propensos a presentar de nuevo NV tras el tratamiento (OR 8,85; $p<0,001$ ; IC 3,52-22,26)
<b>NV post-RDT previa</b>	Tres de los pacientes con emesis habían presentado náuseas o vómitos tras un tratamiento previo de radioterapia. Las diferencias con el resto no alcanzaron significación estadística (OR 4,5; $p=0,097$ ; IC 0,76-26,53)
<b>NV post-cirugía</b>	6 pacientes con <b>antecedentes de NV post-cirugía</b> presentaron también NV post-QMT. El riesgo de NVIQ en estos pacientes era mayor (OR 9,52; $p=0,045$ ; IC 1,05-86,20)
<b>Emesis anticipatoria</b>	La presencia de <b>emesis anticipatoria</b> (5 pacientes; 12%) implicaba también un riesgo mayor (OR 7,30; $p=0,020$ ; IC 1,36-39,20)
<b>Expectativas de presentar NV</b>	<p>1- seguro no – 14 pacientes (33%);  2- improbable – 7 pacientes (16%)  3- alguna probabilidad – 14 pacientes (33%)  4- probablemente – 5 pacientes (12%)  5- seguro que sí – 3 pacientes (7,0%)</p> <p>Conforme aumentaban las <b>expectativas</b> el riesgo se multiplicaba por 2,27 (<math>p&lt;0,001</math>; IC 1,59-3,23) El incremento no era lineal y comenzaba a ser significativo a <b>partir de nivel 3</b> (OR 5,78; <math>p&lt;0,001</math>; IC 2,65-12,57); a partir de nivel 4 era todavía más relevante (OR 9,42; <math>p=0,001</math>; IC 2,42-36,77)</p>
<b>Nivel Ansiedad-Depresión</b>	La escala HAD presentó valor patológico en 5 de los pacientes con emesis (11%) y un valor dudoso en 6 (14%). No era un factor a tener en cuenta
<b>Insomnio la noche previa</b>	Un 61% de los pacientes (27) mostró insomnio; 7 de ellos eran insomnes habituales. No era relevante para la emesis ni en uno ni en otro caso (OR 1,59; $p=0,202$ ; IC 0,78-3,23);
<b>Consumo</b>	En número medio de bebidas alcohólicas/semana en los pacientes con NV

**Tabla 5.23. Características generales de los pacientes con EMESIS (n 44)**

<b>semanal alcohol</b>	fue de 3,9 y no era diferente de la media de los pacientes sin síntomas (3,5 bebidas/semana)
<b>Comida previa a QMT</b>	No se pudo valorar esta variable porque el 97% de los pacientes del estudio habían comido antes del tratamiento

Ninguna de las patologías relacionadas con la emesis analizadas (problemas de equilibrio o de tiroides, afectación de SNC, etc.) demostraron influir en la aparición de vómitos.

**Tabla 5.24. Riesgo de EMESIS según diagnóstico\***

	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>	
Cabeza y cuello	4,6	0,110	0,71	28,84
CNMP	2,3	0,218	0,61	8,66
<b>Esófago-gástrico</b>	<b>5,52</b>	<b>0,029*</b>	<b>1,19</b>	<b>25,52</b>
Ginecológico (no mama)	2,12	0,281	0,54	8,33
Páncreas / Hepatobiliares	1,39	0,587	0,42	4,62
Mama	1,91	0,370	0,46	7,95

\* Se emplea como referencia el CCR que presentó la menor incidencia de emesis entre los diagnósticos con una n > 5.

Los pacientes con una cirugía reciente, independientemente de su asociación con NV, tenían también más riesgo de presentar síntomas post-QMT (OR 3,17; p=0,002; IC 1,53-6,56).

En la Tabla 5.25 se muestran los factores de riesgo significativos por orden de relevancia tras regresión logística simple. La mayoría aumentaban el riesgo excepto la **edad** y la **hipertensión** que se comportaron como factores “protectores”:

**Tabla 5.25. Riesgo de EMESIS asociado a factores del paciente por orden de relevancia tras RLS**

	<b>OR</b>
1 Antecedentes NV post-cirugía	9,52
2 Expectativas más de 3*	9,42
3 Antecedentes NV post-QMT	8,85
4 Susceptibilidad individual (más vs menos)**	7,40
5 Emesis anticipatoria	7,30
6 NV relacionadas con alimentos	5,78
* Expectativas más de 2	5,78
7 Diagnóstico esófago-gástrico vs CCR	5,52
** Susceptibilidad (más vs resto)	4,70
8 Cirugía previa reciente	3,17
9 ECOG 2-3 vs ECOG 0-1***	2,80
* Expectativas globalmente consideradas	2,27

**Tabla 5.25. Riesgo de EMESIS asociado a factores del paciente por orden de relevancia tras RLS**

***	ECOG globalmente considerado	1,88
10	Edad globalmente considerada****	0,97
****	Edad > de 65 años	0,95
****	Edad > 65 años respecto a < 50 años	0,34
11	Hipertensión	0,32

\*Las expectativas presentaron 5 niveles según se indicó en el capítulo 4

Las características del tratamiento de QMT de los pacientes que presentaron emesis se resumen en la Tabla 5.26.

**Tabla 5.26. Características de la QMT de los pacientes con EMESIS (n 44)**

<b>Esquema</b>	<p>El esquema <b>AC</b> (antraciclina-ciclofosfamida) presentó el mayor porcentaje de emesis (55%) de los esquemas de QMT que originaron síntomas (27 en total) (Anexo 13)</p> <p>Los esquemas con <b>cisplatino</b> (30-77 mg/m<sup>2</sup>) no fueron más emetógenos que el resto (OR 1,63; p=0,377; IC 0,55-4,78)</p> <p>Los esquemas con <b>antraciclina</b> fueron más emetógenos que los de platino aunque sin diferencias estadísticamente significativas (OR 2,57; p=0,071; IC 0,92-7,16). Especialmente emetógena fue la asociación <b>antraciclina-ciclofosfamida</b> (OR 3,41; p=0,053; IC 0,98-11,82)</p> <p>Los esquemas con <b>irinotecan</b> mostraron un riesgo remarcable (OR 2,56; p=0,039; IC 1,04-6,27)</p> <p>El riesgo asociado a estos fármacos al combinarlos en el modelo de regresión logística se muestra en la Tabla 5.27</p>
<b>Intención QMT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adyuvante: 12 pacientes (27%)</li> <li>• Neoadyuvante: 6 pacientes (14%)</li> <li>• Paliativa: 24 pacientes (55%)</li> <li>• Mantenimiento: 2 pacientes (4,6%)</li> </ul> <p>La QMT <b>neoadyuvante</b> presentaba el menor riesgo de emesis (OR 0,31; p=0,016; IC 0,12-0,80). La intención <b>adyuvante</b> o <b>paliativa</b> multiplicaba por encima de 3 el riesgo de la anterior: OR 3,30 (p=0,035; IC 1,09-10,01) y OR 3,45 (p=0,015; IC 1,28-9,34) respectivamente</p>
<b>NE del esquema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NE 1-mínimo: 1 paciente (2,3%)</li> <li>• NE 2-bajo: 7 pacientes (16%)</li> <li>• NE 3-moderado: 24 pacientes (54,5%)</li> <li>• NE 4-alto: 12 pacientes (27%)</li> </ul> <p>Los esquemas <b>altamente emetógenos</b> (NE 4) presentaban mayores incidencias de NV que el resto (OR 2,45; p=0,041; IC 1,04-5,78)</p>
<b>RDT concomitante</b>	5 de los 19 pacientes que recibieron RDT presentaron síntomas eméticos; la incidencia era similar a la de los pacientes que recibieron sólo QMT
<b>Pacientes naïve</b>	De los 30 pacientes naïve, 11 presentaron NV post-QMT (25%)
<b>Nº de línea</b>	Un 59% de los pacientes recibieron primera línea de tratamiento

**Tabla 5.26. Características de la QMT de los pacientes con EMESIS (n 44)**

<b>Nº de ciclo</b>	El 36% eran el primer ciclo de línea
<b>Nº fármacos del esquema</b>	El 80% de los esquemas incluían más de un fármaco (2,18±0,97) Este factor no afectó al riesgo de emesis
<b>Duración del tratamiento</b>	La duración de los tratamientos fue menor a 24h en el 73% de los pacientes. Esta variable no afectó a la aparición de NV
<b>Terapia hormonal</b>	Sólo 1 paciente recibía terapia hormonal asociada a la QMT como parte de su tratamiento antineoplásico

El mayor riesgo entre los antineoplásicos, tras regresión logística múltiple, corresponde al **esquema AC**.

**Tabla 5.27. Riesgo de EMESIS asociado a los principales antineoplásicos tras RLM**

	OR	p	IC 95%	
Cisplatino	2,42	0,120	0,79	7,43
<b>Esquema AC</b>	<b>4,86</b>	<b>0,015*</b>	<b>1,35</b>	<b>17,45</b>
Irinotecan	3,42	0,010*	1,34	8,71

Los factores relacionados con la quimioterapia que demostraron influir en la aparición de emesis, ordenados por orden de relevancia tras regresión logística simple se muestran en la Tabla 5.28:

**Tabla 5.28. Riesgo de EMESIS asociado a variables del tratamiento de QMT por orden de relevancia tras RLS**

	OR
1 Esquema AC	3,41
2 Irinotecan	2,56
3 Nivel emetógeno 4	2,45
4 Intención Neoadyuvante	0,31

Las características de la premedicación de los pacientes que presentaron emesis se muestran en la Tabla 5.29. Los datos de respuesta en **fase aguda** se analizaron según los esquemas de **premedicación**; y los datos de respuesta en **fase tardía** según los esquemas de **profilaxis post-tratamiento**.

**Tabla 5.29. Características de la premedicación de pacientes con EMESIS**

<b>Esquemas de premedicación</b>	Incluyeron casi todas las posibilidades siendo la combinación más frecuente la asociación <b>ondansetrón-corticoide</b> , tanto antes del tratamiento (82%; Tabla 5.30) como los días siguientes (25%; Tabla 5.31)
----------------------------------	--

**Tabla 5.29. Características de la premedicación de pacientes con EMESIS**

<b>Duración de la profilaxis</b>	<p>37 pacientes (84%) continuaron con fármacos antieméticos tras la QMT. Los más frecuente es que los recibieran durante 3 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 día ----- 5 pacientes (13,5%)</li> <li>• 2 días ----- 6 pacientes (16%)</li> <li>• 3 días ----- 15 pacientes (40,5%)</li> <li>• más de 3 días -- 11 pacientes (30%)</li> </ul> <p>La duración de la profilaxis no demostró influir en la aparición de síntomas (<math>p=0,183</math>). Los pacientes que no continuaron con antieméticos no tuvieron mayor incidencia de NV en fase tardía</p>
<b>Aprepitant</b>	Sólo 1 de los 5 pacientes que recibieron aprepitant tuvo síntomas. No se pudo establecer que su adición al esquema generara mejores respuestas
<b>Antagonistas 5HT3</b>	<p>41 pacientes (93%) recibieron AR-5HT3 <b>antes</b> del tratamiento: <b>ondansetrón</b> 38 de ellos (93%) y <b>palonosetrón</b> los tres restantes</p> <p>El <b>ondansetrón</b> se mantuvo durante 1-3 días en 11 pacientes. El <b>palonosetrón</b> se consideró que se mantenía en todos los pacientes durante 1 día (Figura 5.2)</p> <p>Ninguno de los antagonistas-5HT3 demostró superioridad frente al otro: ni en fase aguda, ni en fase tardía</p>
<b>Corticoides</b>	<p>Se asociaron al 95,5% de las pautas empleadas <b>antes</b> del tratamiento (42 pacientes; Tabla 5.30) y al 66% de los esquemas de los días <b>después</b> (29 pacientes; Tabla 5.31)</p> <p>En el 93% de los pacientes se empleó <b>dexametasona</b>; en el 7% restante (3 pacientes) <b>metilprednisolona</b>. No se encontraron diferencias en función de corticoide empleado</p>
<b>Metoclopramida</b>	Como se señaló en la parte descriptiva, se empleó sobre todo en la fase tardía. De los 40 pacientes que la tomaron, 14 presentaron síntomas tardíos (35%). Eran un 32% respecto al total de pacientes con síntomas
<b>Empleo de BZD</b>	El 36% de los pacientes tomaba benzodiazepinas cuando se le administró el ciclo de QMT estudiado
<b>Empleo de opioides</b>	El 18% tomaban algún tipo de <b>opioide</b> de manera simultánea. Estos pacientes presentaron un riesgo 4,8 veces mayor de presentar NVIQ ( $p=0,009$ ; IC 1,48-15,61)

Como se comentó anteriormente las diferencias entre los esquemas de premedicación en **fase aguda** se analizaron en los pacientes con esquemas de QMT de nivel emetógeno moderado-alto (n 120).

No se pudo demostrar el beneficio de ningún esquema sobre otro:

- ni al comparar la triple terapia incluyendo aprepitant (n 3), con los esquemas de doble terapia (AR-5HT3+corticoide) (n 110);  $p=1,00$
- ni al comparar la doble terapia (n 110) con la monoterapia (n 4) con corticoide o AR-5HT3 indistintamente;  $p=0,523$

- ni en función del antagonista-5HT3 empleado: palonosetrón (n 16) vs ondansetrón (n 100); p=1,00

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes recibieron la doble asociación antagonista-5HT3 + corticoide y el tamaño muestral del resto de grupos de premedicación fue pequeño.

Tampoco se encontraron diferencias de eficacia de la premedicación en función del nivel emetógeno del esquema (al comparar la respuesta en los pacientes con QMT **moderadamente** emetógena frente a los esquemas **altamente** emetógenos).

**Tabla 5.30. Pauta antiemética ANTES del tratamiento en pacientes con síntomas**

1	Ondansetrón + Corticoide + Aprepitant ± Otros	1
2	Ondansetrón + Corticoide ± Otros	36
3	Palonosetrón + Corticoide ± Otros	3
4	Ondansetrón ± Otros	1
5	Corticoide ± Otros	2
6	Otros: Dexclorfeniramina	1

Otros (ver ANEXO 12)

**Tabla 5.31. Pauta antiemética DESPUÉS del tratamiento en pacientes con síntomas**

1	Ondansetrón + Corticoide	11
2	Palonosetrón + Corticoide	2
3	Palonosetrón	1
4	Corticoide	7
5	Corticoide + Aprepitant	1
6	Corticoide + Metoclopramida	8
7	Metoclopramida	5
8	Otros	2
9	Nada	7

En la **fase tardía** ocurre lo mismo. Al comparar la respuesta en los pacientes con QMT de nivel emetógeno moderado vs alto, no se encontraron diferencias entre esquemas de premedicación:

- ni al comparar la combinación AR-5HT3+corticoide (n 35) con metoclopramida+corticoide (n 27), p=0,879.
- ni al comparar la doble asociación AR-5HT3+corticoide (n 35) con el empleo de cualquiera de ellos en monoterapia: AR-5HT3 (n 1), p= 1,00; o corticoide (n 20), p=0,614.
- ni al comparar la asociación metoclopramida+corticoide (n 27) con la monoterapia con cualquiera de ellos por separado: corticoide (n 20), p=0,726; o metoclopramida (n 8), p=0,402.
- ni al comparar la combinación AR-5HT3+corticoide (n 35) con la metoclopramida en monoterapia (n 8), p=0,419.
- ni al comparar los esquemas que incluían aprepitant (n 3) con el resto; p> 0,05 en todos los casos.

Hay que tener en cuenta la limitación del pequeño tamaño muestral de algunos de los grupos.



Hubo 39 pacientes “desprotegidos” durante la fase tardía; es decir no recibieron medicación antiemética. Otros cuatro tuvieron una protección insuficiente de modo que durante los días (1-3) que duró la profilaxis no presentaron síntomas, pero éstos se iniciaron una vez que finalizó la protección antiemética (Tabla 5.32).

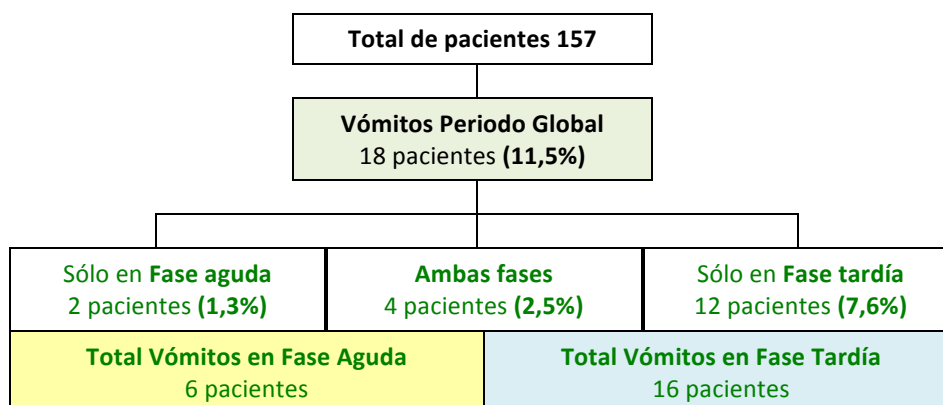
De los factores relacionados con la premedicación o la medicación crónica de los pacientes, sólo el empleo simultáneo de **opioides** mostró un incremento en la incidencia de NVIQ (OR 4,8; p=0,009; IC 1,48-15,61).

**Tabla 5.32. Esquemas de QMT de los cuatro pacientes con protección insuficiente y momento de inicio de los síntomas**

Esquema	Duración profilaxis	Inicio de síntomas
Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel	1 día (hasta 36h)	68,50 h
Cisplatino – Gemcitabina	3 días (hasta 84h)	105,50 h
Docetaxel	1 día (hasta 36h)	54,25h
Docetaxel	2 días (hasta 60h)	67,75h

## 2º VÓMITOS

En la Figura 5.8 se muestra esquemáticamente la distribución de los vómitos en cada fase. Afectaron a un 11,5 % de los pacientes. Fueron más frecuentes durante la fase tardía (10%) que en la fase aguda (3,8%).



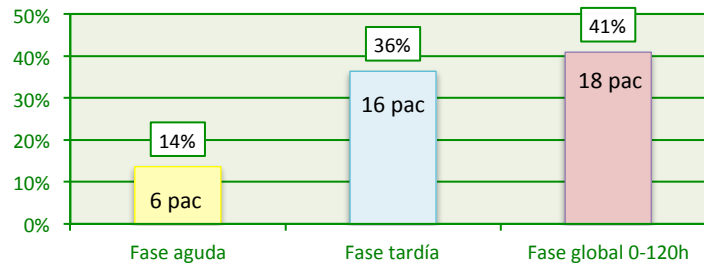
**Figura 5.8. Pacientes con vómitos en el periodo global y en cada fase**

De los pacientes que recibieron **QMT de NE 3-4** (n 120), diecisiete (14%) tuvieron vómitos en el periodo global de 0-120h; 6 los presentaron en fase aguda (5%) y 15 vomitaron en fase tardía (12,5%) (4 de ellos también lo habían hecho en fase aguda). Es decir, casi todos los pacientes con vómitos recibieron

quimioterapia de nivel emetógeno moderado-alto. En realidad, la mitad de los pacientes con vómitos, recibieron QMT de **alto** poder emetógeno (nivel 4).

La aparición de vómitos en fase aguda resultó ser también **factor pronóstico** respecto a su aparición en fase tardía de modo que los pacientes que tenían vómitos en las primeras 24h tenían un riesgo 6 veces mayor de tenerlos los días siguientes ( $p=0,0129$ ; IC 1,33-55,19).

La presentación de los vómitos teniendo en cuenta sólo a los pacientes con síntomas (n 44) sigue el siguiente patrón (Figura 5.9):



**Figura 5.9. Porcentaje de Vómitos en cada fase en pacientes con síntomas (n 44)**

Los vómitos son, por tanto, menos frecuentes que las náuseas con porcentajes inferiores al 50% en todos los casos.

Son pocos los pacientes que emplearon medicación de rescate a pesar de presentar vómitos: sólo 1 durante la fase aguda (17%) y 4 durante la fase tardía (25%).

La **gravedad de vómitos** por paciente de acuerdo a la **clasificación del CTCAE 4.03** (Anexo 3) se muestra en la Tabla 5.33:

**Tabla 5.33. Grado de vómitos por paciente según la clasificación CTCAE 4.03**

	Fase aguda	(%)	Fase tardía	(%)
Grado 0	151	96,2%	141	89,8%
Grado 1	4	2,5%	15	9,6%
Grado 2	2	1,3%	0	0,0%
Grado 3	0	0,0%	1	0,6%

Se aprecia que no existió una gravedad importante en la presentación de vómitos excepto en el caso de una paciente que tuvo hasta 10 vómitos en menos de 24h. Los vómitos aparecieron a partir de las 34h tras el ciclo y tuvieron un impacto importante en la calidad de vida, presentando uno de los valores más bajos del FLIE en fase tardía. Se trataba de una paciente con un

carcinoma de amígdala recidivado en tratamiento de radioterapia a la que se le había administrado una dosis de cisplatino de 50 mg/m<sup>2</sup>. Había recibido ondansetrón-corticoide antes del tratamiento y recibió metoclopramida de forma continuada hasta el siguiente ciclo. Fue la única paciente que recibió una dosis tan alta de manera concomitante con la radioterapia. El resto (6) recibieron dosis entre 30-40 mg/m<sup>2</sup>.

### **Descripción general de los pacientes con vómitos**

Se muestra a continuación en tres tablas separadas siguiendo el mismo esquema que en el caso anterior (Tablas 5.34, 5.36 y 5.39). Los factores significativos se han resaltado de nuevo en amarillo.

**Tabla 5.34. Características generales de los pacientes con VÓMITOS (n 18)**

<b>Edad</b>	Edad media de 58 años (intervalo 36 a 70) No se encontró una incidencia especial en ningún grupo de edad ni un punto de corte de riesgo
<b>Sexo</b>	Un 56% eran mujeres aunque sin presentar una incidencia superior a la de los hombres
<b>Diagnóstico</b>	Los más implicados en la aparición de vómitos (considerando sólo aquellos diagnósticos con n > 5) fueron: <b>CNMP</b> (4 de 21) > <b>Esófago-Gástrico</b> (2 de 11) > <b>Cabeza y cuello</b> (1 de 6) > <b>Páncreas-Hepatobiliares</b> (2 de 17) > <b>Mama</b> (5 de 43) > <b>CCR</b> (2 de 28) > <b>Ginecológicos</b> (1 de 19) Nota: entre paréntesis el número de pacientes con NV respecto al total de pacientes con el mismo diagnóstico. Hubo 1 paciente con V que tenía mesotelioma
<b>Estadio</b>	<b>Estadio IV:</b> 11 pacientes (61%); <b>Estadio III:</b> 1 paciente (5,6%); <b>Estadio II:</b> 4 pacientes (22%); <b>Estadio I:</b> 2 pacientes (11%) No fue un factor importante para los vómitos
<b>ECOG</b>	Ningún paciente presentó ECOG 3. Al aumentar el <b>ECOG</b> de forma general aumentaba el riesgo (OR 1,68; p=0,062; IC 0,97-2,92) pero las diferencias sólo eran estadísticamente significativas a partir de <b>ECOG 2</b> . Estos pacientes tenían un riesgo 3,59 veces mayor que el resto (p=0,023; IC 1,19-10,81)
<b>Comorbilidades</b>	Sólo 4 pacientes (22%) presentaron alguna comorbilidad; en todos los casos fue la diabetes. La <b>hipertensión</b> demostró ser un factor “protector” respecto a su aparición (15,79% vs 0%; p=0,004). No se pudo establecer la magnitud porque ninguno de los pacientes con HTA tuvo vómitos

**Tabla 5.34. Características generales de los pacientes con VÓMITOS (n 18)**

<b>Susceptibilidad individual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=Menos – 2 pacientes (11%)</li> <li>• 1=Igual – 15 pacientes (83%)</li> <li>• 2=Más – 1 pacientes (5,6%)</li> </ul> <p>Casi todos los pacientes con vómitos eran <b>igual</b> de susceptibles que sus familiares o amigos y no se pudo demostrar que fuera un factor a tener en cuenta</p>
<b>Cinetosis</b>	Sólo 1 paciente había referido cinetosis, de los 21 que lo señalaron como antecedente. No era un factor a considerar
<b>NV por embarazo</b>	Tres mujeres de las 10 que tuvieron vómitos tenían historial previo de NV relacionadas con el embarazo pero no demostró ser un factor relevante respecto a la aparición de vómitos
<b>NV por alimentos</b>	Sólo dos pacientes habían tenido NV relacionados con los alimentos y no tuvieron más vómitos que el resto
<b>NV post-QMT previa</b>	Ocho (80%) habían tenido <b>NVIQ en ciclos o líneas previas</b> y estos pacientes tenían un riesgo 7,22 veces mayor de presentar vómitos tras la QMT (p=0,015; IC 1,46-35,60)
<b>NV post-RDT previa</b>	Sólo 1 paciente de los 6 que habían tenido NV tras radioterapia previa, vomitó después de la QMT
<b>NV post-cirugía</b>	1 paciente de los que notificaron NV post-cirugía tuvo vómitos tras el tratamiento de QMT. No era un factor importante Los pacientes con una cirugía previa reciente tenían un riesgo 3,75 veces mayor de presentar vómitos post-QMT (p=0,011; IC 1,36-10,37)
<b>Emesis anticipatoria</b>	Dos pacientes (11%) presentaron emesis anticipatoria y no se pudo demostrar que fuera un factor relevante
<b>Expectativas de presentar NV</b>	<p>1- seguro no – 4 pacientes (24%);  2- improbable – 3 pacientes (18%)  3- alguna probabilidad – 5 pacientes (29%)  4- probablemente – 5 pacientes (29%)</p> <p>Conforme aumentaban las <b>expectativas</b> el riesgo se multiplicaba por 2,04 (p=0,001; IC 1,35-3,11). Este incremento no era lineal y sólo era significativo <b>a partir del nivel 3</b> (OR 5,70; p=0,001; IC 2,04-16,00)</p>
<b>Nivel Ansiedad-Depresión</b>	<p>Los pacientes con vómitos tenían puntuaciones mayores en la escala HAD (p=0,018):</p> <p><b>NO-vómitos</b> puntuación HAD=9,15 vs <b>SI-vómitos</b> puntuación HAD=13,17</p> <p>Los pacientes con puntuación <b>HAD patológica</b> tenían un riesgo 3,73 veces mayor de presentar vómitos que los que tenían puntuación HAD normal</p>
<b>Insomnio la noche previa</b>	Fue frecuente (78%) y los pacientes que lo presentaron tuvieron mayor incidencia de vómitos (17% vs 5,5%) con un riesgo 3,5 veces mayor de presentarlos (p=0,034; IC 1,10-11,17). Al omitir a los pacientes que presentaban <b>insomnio</b> de manera habitual (22%) el riesgo era todavía mayor (OR 3,93; p=0,028; IC 1,16-13,34)

**Tabla 5.34. Características generales de los pacientes con VÓMITOS (n 18)**

<b>Consumo semanal alcohol</b>	El número medio de bebidas alcohólicas/semana en los pacientes con vómitos fue de 3,2 pero no demostró ser diferente respecto a los pacientes sin vómitos (3,7 bebidas/semana)
<b>Comida previa a QMT</b>	Todos los pacientes que tuvieron vómitos habían comido algo antes de recibir el ciclo de tratamiento

Ninguna de las patologías relacionadas con la emesis (problemas de equilibrio o de tiroides, afectación de SNC, etc.) demostraron influir en la aparición de vómitos.

Es interesante comprobar cómo el **insomnio** o un **nivel de ansiedad-depresión** patológico según la escala HAD, que no eran relevantes respecto a la aparición de síntomas globales (náuseas y/o vómitos), resultaron ser factores importantes para la presentación de vómitos. En cambio, NO parecen influir:

- 1) la **edad**
- 2) el **diagnóstico**
- 3) la **susceptibilidad** individual respecto a familiares o amigos (aunque está cerca de la significación)
- 4) las **náuseas o vómitos** relacionados con algunos **alimentos**
- 5) los **antecedentes** de NV post **cirugía**
- 6) la **emesis anticipatoria**

Los factores que determinaban la aparición de vómitos por orden de relevancia tras regresión logística simple se muestran en la Tabla 5.35:

**Tabla 5.35. Riesgo de VÓMITOS asociado a factores del paciente por orden de relevancia tras RLS**

		<b>OR</b>
1	Expectativas más de 3*	11,08
2	Antecedentes NV post-QMT	7,22
*	Expectativas más de 2	5,71
3	Insomnio la noche previa	3,93
4	HAD patológico vs HAD normal	3,73
5	ECOG 2-3 vs ECOG 0-1**	3,59
6	Cirugía previa reciente	3,17
*	Expectativas globalmente consideradas	2,04
**	Clasificación HAD globalmente considerada	1,95
7	HTA	

Las variables de tratamiento de los pacientes con vómitos se resumen en la Tabla 5.36.

**Tabla 5.36. Variables de tratamiento de los pacientes con VÓMITOS (n 18)**

<b>Esquema</b>	<p>Recibieron 10 esquemas diferentes de QMT (Anexo 14). El 67% incluían <b>platinos</b>, el 28% <b>antraciclinas</b> y sólo un esquema (5,6%) <b>taxanos</b></p> <p>La presencia de <b>cisplatino</b> aumentaba el riesgo de vómitos 4,48 veces (<math>p=0,014</math>; IC 1,35-14,88)</p> <p>Las <b>antraciclinas</b> aumentaban el riesgo 4,07 veces (<math>p=0,021</math>; IC 1,23-13,37). Al considerar separadamente las presentaciones convencionales de las liposomales, se observa que el riesgo está asociado realmente a las primeras y llega a ser superior al del cisplatino (OR 4,88; <math>p=0,019</math>; IC 1,29-18,45)</p> <p>La combinación de <b>antraciclina-ciclofosfamida</b> (esquema AC) fue particularmente emetógena con un riesgo que se multiplicaba por 5,39 (<math>p=0,014</math>; IC 1,40-20,70)</p> <p>El <b>irinotecan</b> aumentaba el riesgo 3,36 veces (<math>p=0,030</math>; IC 1,12-10,08)</p> <p>Los esquemas con <b>taxanos</b> tenían menos riesgo (OR 0,12; <math>p=0,039</math>; IC 0,015-0,89). En cambio, cuando no incluían taxanos el riesgo era 8,68 veces mayor (<math>p=0,039</math>; IC 1,12-67,27)</p> <p>Al analizar estos fármacos de forma combinada en el modelo de regresión, el mayor riesgo se asociaba al <b>esquema AC</b> (Tabla 5.37)</p>
<b>Intención QMT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adyuvante: 4 pacientes (22%)</li> <li>• Neoadyuvante: 4 pacientes (22%)</li> <li>• Paliativa: 10 pacientes (56%)</li> <li>• Mantenimiento: 0 pacientes (0%)</li> </ul> <p>No demostró ser un factor relevante para la aparición de vómitos</p>
<b>NE del esquema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NE 1-mínimo: 0 paciente (0%)</li> <li>• NE 2-bajo: 1 paciente (5,6%)</li> <li>• NE 3-moderado: 8 pacientes (44%)</li> <li>• NE 4-alto: 9 pacientes (50%)</li> </ul> <p>Por cada aumento de un punto en el NE el riesgo de vómitos se multiplicaba por 4,68 (<math>p=0,001</math>; IC 1,91-11,47)</p> <p>Los que recibieron QMT de <b>NE 4</b> son los que tenían más riesgo (OR 6,72; <math>p&lt;0,001</math>; IC 2,36-19,18)</p>
<b>RDT concomitante</b>	Sólo uno recibía radioterapia de manera simultánea y no demostró ser un factor importante
<b>Pacientes <i>naïve</i></b>	10 pacientes (56%) habían recibido antineoplásicos previamente. Los 8 restantes ( <b><i>naïve</i></b> ) tenían un riesgo 4,25 veces mayor de presentar vómitos ( $p=0,006$ ; IC 1,51-11,98)
<b>Duración del tratamiento</b>	La duración de los tratamientos fue menor a 24h en el 67% de los casos y no era un factor importante
<b>Nº fármacos del esquema</b>	El 89% de los esquemas incluían más de un fármaco; lo más frecuente es que incluyeran 2 (56%). El número de fármacos del esquema no era determinante para la aparición de vómitos

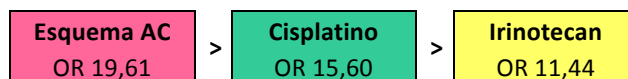
**Tabla 5.36. Variables de tratamiento de los pacientes con VÓMITOS (n 18)**

<b>Nº de línea</b>	Un 72% de los pacientes con vómitos estaban en primera línea de tratamiento. No era un factor a tener en cuenta
<b>Nº de ciclo</b>	8 pacientes (44%) recibían el primer ciclo de línea y en todos los casos se trataba de la primera línea de QMT (eran <i>naïve</i> ) Los pacientes que habían recibido <b>más de 4 ciclos</b> tenían menos riesgo de presentar vómitos (OR 0,12; p=0,049; IC 0,01-0,99)
<b>Terapia hormonal</b>	Ninguno de los pacientes recibía terapia hormonal junto al tratamiento antineoplásico estudiado

**Tabla 5.37. Riesgo de VÓMITOS asociado a algunos antineoplásicos tras RLM**

	OR	p	IC 95%	
Cisplatino	15,60	0,001	3,27	74,30
Esquema AC	<b>19,61</b>	<b>0,001</b>	<b>3,65</b>	<b>105,40</b>
Irinotecan	11,44	0,001	2,62	49,95

En este caso, a diferencia del anterior, vemos cómo la presencia de **cisplatino** en el esquema de QMT es relevante para la aparición de vómitos. El orden en cuanto a magnitud del riesgo es el siguiente:



La **intención paliativa** del tratamiento, en cambio, no demostró ser un factor que influyera de manera estadísticamente significativa en la aparición de vómitos.

Los factores relacionados con la QMT que determinaban la aparición de vómitos por orden de relevancia tras RLS se muestran en la Tabla 5.38:

**Tabla 5.38. Riesgo de VÓMITOS asociado a factores del tratamiento de QMT por orden de relevancia tras RLS**

	OR
1 Nivel emetógeno 4	6,72
2 Esquema AC	5,39
3 Cisplatino	4,48
4 Pacientes <i>naïve</i>	4,25
5 Irinotecan	3,36
6 Más de 4 ciclos	0,12
7 Taxanos	0,12

Las características de la premedicación y medicación crónica de los pacientes con vómitos se muestran en la Tabla 5.39.

**Tabla 5.39. Características de la premedicación de pacientes con VÓMITOS**

<b>Esquemas de premedicación</b>	Los esquemas de premedicación incluyeron fundamentalmente la asociación de AR-5HT3+corticoide (94%) (Tabla 5.40). En la fase tardía las pautas fueron mucho más variables y combinaban en general corticoide con antagonista-5HT3 o con metoclopramida (Tabla 5.41)
<b>Duración de la profilaxis</b>	<b>Todos</b> los pacientes, excepto dos, mantuvieron profilaxis tras el tratamiento. Lo más frecuente (56%) es que se mantuviera durante <b>3 días</b> . No se encontraron diferencias en la aparición de vómitos en función de la duración de la profilaxis antiemética
<b>Aprepitant</b>	Ninguno de los 5 pacientes que recibieron premedicación con antagonista NK1 tuvo vómitos, pero no se pudo demostrar la superioridad de la triple terapia
<b>Antagonistas 5HT3</b>	Todos los pacientes que tuvieron vómitos habían recibido <b>antes</b> del tratamiento antagonista-5HT3; 5 de ellos lo recibieron también <b>después</b> (28%). Se empleó sobre todo <b>ondansetrón</b> (16 pacientes; 89%) (Tabla 5.40) No se pudo demostrar que ninguno de los antagonistas-5HT3 generara mejor respuesta antiemética
<b>Corticoides</b>	17 pacientes recibieron corticoide <b>antes</b> del tratamiento asociado a AR-5HT3; 13 pacientes lo continuaron también <b>después</b> En todos los casos se empleó dexametasona. Se administró siempre por vía intravenosa y la dosis fue de 20 mg en el 76,5% de los casos
<b>Metoclopramida</b>	De los 40 pacientes que la tomaron, 6 presentaron vómitos tardíos (15%). Eran un 33% respecto al total de pacientes con vómitos
<b>Empleo de BZD</b>	El 39% de los pacientes tomaba benzodiazepinas cuando se le administró el ciclo de QMT estudiado
<b>Empleo de opioides</b>	Cuatro pacientes (22%) tomaban algún tipo de <b>opioide</b> . Éstos pacientes tenían más riesgo de desarrollar vómitos que el resto (OR 4,13; p=0,033; IC 1,12-15,15)

Se analizaron los esquemas de premedicación **antes** de la QMT respecto a la aparición de vómitos en **fase aguda** y los esquemas de profilaxis **post-tratamiento** para los vómitos en **fase tardía**, realizando las mismas comparaciones que en el caso de la emesis. No se encontraron diferencias en ningún caso.



**Tabla 5.40. Pauta antiemética ANTES del tratamiento en pacientes con vómitos**

1	Ondansetrón + Corticoide ± Otros	15
2	Palonosetrón + Corticoide ± Otros	2
3	Ondansetrón ± Otros	1

Otros (ver ANEXO 12)

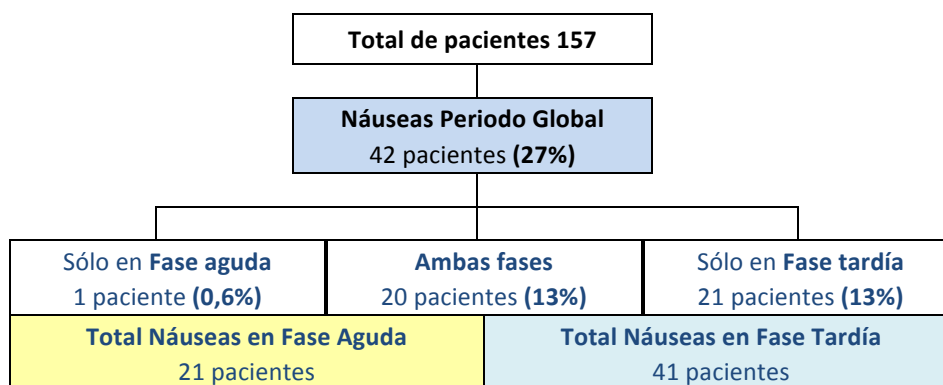
**Tabla 5.41. Pauta antiemética DESPUÉS del tratamiento en pacientes con vómitos**

1	Ondansetrón + Corticoide	3
2	Palonosetrón + Corticoide	2
3	Corticoide	4
4	Corticoide + Metoclopramida	4
5	Metoclopramida	2
6	Otros	1
7	Nada	2

La premedicación administrada no demostró influir en la aparición de vómitos. Sin embargo el empleo simultáneo de fármacos **opioides** junto al tratamiento de QMT sí era relevante, lo mismo que lo fue respecto a la presentación de síntomas globales.

### 3º NÁUSEAS

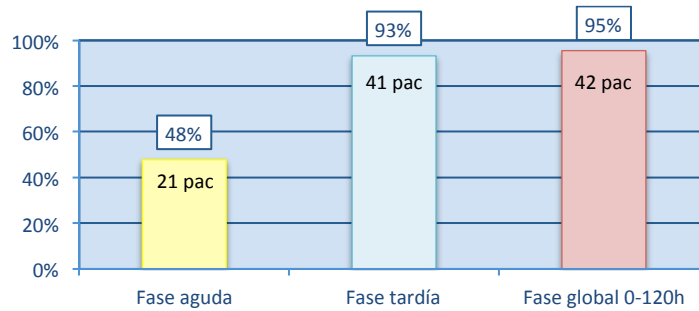
Cuarenta y dos pacientes (27%) presentaron náuseas en el periodo global de 0-120h. Fueron más frecuentes durante la fase tardía (41 pacientes; 26%) que en la fase aguda (21 pacientes; 13%). Todos los pacientes que tuvieron náuseas en fase aguda, excepto uno los tuvieron también en fase tardía. Veinte en total presentaron náuseas en ambas fases (Figura 5.10).

**Figura 5.10. Pacientes con Náuseas en el periodo global y en cada fase**

Respecto a los pacientes con **esquemas de QMT de alto-moderado NE** (n 120), el porcentaje de náuseas fue muy similar, siendo del 28% en el periodo global (34 pacientes); del 16% en la **fase aguda** (19 pacientes) y del 27,5% durante la **fase tardía** (33 pacientes). La aparición de náuseas no está, por tanto, tan restringida a los esquemas de QMT de nivel emetógeno 3-4 como lo estaban los vómitos.

En este caso, lo mismo que en los anteriores, la aparición de náuseas en fase aguda resultó ser **factor pronóstico** respecto a su presentación en fase tardía. El riesgo de presentar náuseas tardías se multiplicaba por 21 en estos pacientes ( $p < 0,0001$ ; IC 3,38-868,45).

Los porcentajes de náuseas teniendo en cuenta sólo los pacientes con síntomas (n 44) fueron los siguientes (Figura 5.11):



**Figura 5.11. Porcentaje de Náuseas en cada fase en pacientes con síntomas (n 44)**

Se aprecia que las náuseas constituyen la principal sintomatología emética. Casi todos los pacientes las presentan en fase tardía siendo menos de la mitad los que las tienen la fase aguda.

El grado de náusea (GN) por paciente para cada una de las fases según la escala de puntuación numérica de 0 a 10, omitiendo los pacientes con grado de náusea cero, se puede ver en la Tabla 5.42.

**Tabla 5.42. Grado de náusea por paciente según clasificación numérica de 0 a 10**

	Fase aguda	(%)		Fase tardía	(%)
Grado 1*	4	19%	<b>Grado 1</b>	<b>5</b>	<b>12%</b>
<b>Grado 2</b>	<b>5</b>	<b>24%</b>	<b>Grado 2</b>	<b>12</b>	<b>29%</b>
<b>Grado 3</b>	<b>5</b>	<b>24%</b>	Grado 3	3	7,3%
Grado 4	2	9,5%	<b>Grado 4</b>	<b>5</b>	<b>12%</b>
Grado 5	2	9,5%	<b>Grado 5</b>	<b>7</b>	<b>17%</b>
Grado 6	2	9,5%	Grado 6	2	4,9%
Grado 7	1	4,8%	Grado 7	1	2,4%
Grado 8	-	-	Grado 8	2	4,8%
Grado 9	-	-	Grado 9	1	2,4%
Grado 10	-	-	Grado 10	3	7,3%
Total	21	100%	Total	41	100%

En negrita los grados de náusea con los porcentajes más significativos.

\*Hubo 2 pacientes que reflejaron GN>0 y <1 durante la fase aguda. Se han incluido en la categoría Grado 1

Cuando aparecieron náuseas en **fase aguda** fueron sobre todo de **grado 2-3** y nunca superiores a 7. En la **fase tardía** la distribución fue más variable: fueron sobre todo de **grado 2**, llegando a ser de **grado 5** con cierta frecuencia y superando un grado de 7 en el 15% de los casos. Todos los pacientes con GN mayor a 7 eran mujeres.

La aparición de **náuseas en ausencia de vómitos** se produjo en 26 pacientes que constituyen un 17% respecto al total de la muestra y un 59% respecto al total de pacientes con síntomas.

No se encontró correlación entre el grado de náusea en fase aguda (GNFA) y el grado de náusea en fase tardía (GNFT):  $n=42$ ;  $\rho=0,0091$ ;  $p=0,9542$ .

Tampoco se encontró asociación entre el grado de náusea y el número de vómitos en ninguna de las 2 fases:

- GNFA – número de vómitos en FA ( $n=21$ ;  $\rho=0,0540$ ;  $p= 0,8162$ )
- GNFT – número de vómitos en FT ( $n=43$ ;  $\rho=0,1006$ ;  $p= 0,5209$ )

De hecho no siempre un grado de náusea elevado se acompañó de vómitos y al revés, en ocasiones los pacientes con GN bajos presentaron vómitos a pesar de ello (Tabla 5.43).

**Tabla 5.43. Relación Grado de náusea – Presentación de vómitos**

	Grado Náusea Fase aguda	Nº Pacientes Vómitos FA		Grado Náusea Fase tardía	Nº Pacientes Vómitos FT
Grado 0	136	0	Grado 0	114	2
Grado 1	4	2	Grado 1	5	2
Grado 2	5	0	Grado 2	12	2
Grado 3	5	1	Grado 3	3	3
Grado 4	2	1	Grado 4	5	0
Grado 5	2	1	Grado 5	7	2
Grado 6	2	0	Grado 6	2	2
Grado 7	1	1	Grado 7	1	1
Grado 8	0	0	Grado 8	2	1
Grado 9	0	0	Grado 9	1	0
Grado 10	0	0	Grado 10	3	3
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>6</b>	<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>16</b>

El 19% (4 de 21) de los pacientes que presentaron náuseas en la fase aguda tomaron medicación de rescate; en fase tardía fueron el 24% (10 de 41). Los porcentajes son similares al uso de rescate que generaban los vómitos (17% y 25% respectivamente) pero como las náuseas son más frecuentes, en números absolutos el uso de medicación de rescate es mayor en los pacientes con náuseas.

- **Uso de rescate en fase aguda:** 4 pacientes. Todos ellos presentaron náuseas y sólo 1 de ellos tuvo también vómitos
- **Uso de rescate en fase tardía:** 10 pacientes. Todos ellos presentaron náuseas y sólo 4 tuvieron también vómitos

### **Descripción general de los pacientes con náuseas**

Es prácticamente idéntica a la de los pacientes con emesis, ya que sólo hubo dos pacientes que presentaran vómitos sin náuseas asociadas.

En cambio parece interesante analizar las características de los pacientes que presentaron **náuseas sin vómitos (N sin V)**, ya que el porcentaje es relevante y merece la pena saber si presentaron alguna característica especial.

Las características generales de los pacientes que presentaron exclusivamente náuseas se resumen en la Tabla 5.44.

**Tabla 5.44. Características generales de los pacientes con N sin V (n 26)**

<b>Edad</b>	Edad media de 57 años (intervalo 35 a 79) No se pudo comprobar que al aumentar, disminuyera la incidencia de N sin V, pero sí que los <b>≤50 años</b> tenían un riesgo 4 veces mayor de desarrollarlas que los <b>&gt;65 años</b> ( $p=0,035$ ; IC 1,11-15,16)
<b>Sexo</b>	Dieciséis eran mujeres (61,5%) sin que el sexo fuera importante
<b>Diagnóstico</b>	Los más implicados en la aparición de N sin V (considerando sólo aquellos diagnósticos con $n > 5$ ) fueron: <b>Esófago-Gástrico</b> (4 de 11) > <b>Cabeza y cuello</b> (2 de 6) > <b>Ginecológicos</b> (5 de 19) > <b>Páncreas-Hepatobiliares</b> (3 de 17) > <b>CNMP</b> (3 de 21) > <b>Mama</b> (5 de 43) > <b>CCR</b> (3 de 28) Nota: entre paréntesis el número de pacientes con NV respecto al total de pacientes con el mismo diagnóstico. Hubo un paciente con N sin V con cáncer de <b>próstata</b> Ninguno estaba especialmente relacionado con la aparición de N sin V aunque los tumores <b>esófagos-gástricos</b> estaban cerca de la significación estadística (OR 4,76; $p=0,075$ ; IC 0,86-26,48)
<b>Estadio</b>	<b>Estadio IV:</b> 17 pacientes (65%); <b>Estadio III:</b> 5 pacientes (19%); <b>Estadio II:</b> 2 pacientes (7,7%); <b>Estadio I:</b> 2 pacientes (7,7%) No fue un factor significativo respecto a la aparición de N sin V
<b>ECOG</b>	Al aumentar el ECOG se incrementaba el riesgo de N sin V (OR 1,61; $p=0,052$ ; IC 0,99-2,62) aunque no se alcanzó significación estadística Al desglosar por categorías se ve que son los pacientes con <b>ECOG 3</b> los que presentaban un riesgo mayor (OR 11,73; $p=0,006$ ; IC 2,02-67,93). No se encontraron diferencias entre ECOG 0-1 vs 2-3 como en otros casos

**Tabla 5.44. Características generales de los pacientes con N sin V (n 26)**

<b>Comorbilidades</b>	<p>11 pacientes (58%) tenían comorbilidades; en general sólo una; la más frecuente la hipertensión</p> <p>Ninguna comorbilidad se vinculó de manera especial a las N sin V aunque la insuficiencia renal se acercaba a la significación (OR 3,63; p=0,060; IC 0,95-13,95)</p> <p>El número de comorbilidades no demostró ser un factor relevante</p>
<b>Susceptibilidad individual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0=Menos – 7 pacientes (28%)</li> <li>• 1=Igual – 14 pacientes (56%)</li> <li>• 2=Más – 4 pacientes (16%)</li> </ul> <p>Sólo los pacientes <b>más</b> susceptibles tenían un riesgo mayor de N sin V (OR 5,77; p=0,018; IC 1,34-24,81)</p>
<b>Cinetosis</b>	3 pacientes de los 21 con antecedentes de cinetosis tuvieron NVIQ. No fue un factor relevante para las N sin V
<b>NV por embarazo</b>	4 mujeres, de las 33 con emesis grávida durante sus embarazos, tuvieron N sin V tras la QMT. No era un factor a tener en cuenta
<b>NV por alimentos</b>	Un 15% (4 pacientes) habían experimentado NV en relación con algunos alimentos. Tenían más riesgo de presentar N sin V tras el ciclo de QMT (OR 4,58; p=0,032; IC 1,14-18-40)
<b>NV post-QMT previa</b>	17 pacientes (74%) habían tenido NVIQ con anterioridad y demostraron ser más propensos a presentar N sin V que el resto (OR 6,20; p<0,001; IC 2,23-17,19)
<b>NV post-RDT previa</b>	2 pacientes, de los 6 con NV tras RDT previa, experimentaron N sin V tras el ciclo analizado. No presentaban un riesgo diferente
<b>NV post-cirugía</b>	<p>5 pacientes (71%) de los 7 que habían tenido NV tras cirugía presentaron N sin V post-QMT. Era un factor que aumentaba el riesgo (OR 13,21; p=0,006; IC 2,12-82,21)</p> <p>En cambio el hecho de haber tenido una cirugía reciente no aumentaba la incidencia (OR 1,95; p=0,126; IC 0,83-4,59)</p>
<b>Emesis anticipatoria</b>	Tres de los pacientes (12%) presentaron emesis anticipatoria; su presencia parecía aumentar el riesgo pero no se alcanzó significación estadística (OR 4,33; p=0,066; IC 0,90-20,68)
<b>Expectativas de presentar NV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1- seguro no – 10 pacientes (38%)</li> <li>2- improbable – 4 pacientes (15%)</li> <li>3- alguna probabilidad – 9 pacientes (35%)</li> <li>5- seguro que sí – 3 pacientes (11,5%)</li> </ul> <p>Ningún paciente con N sin V presentó expectativas de nivel 4</p> <p>Conforme aumentaban las <b>expectativas</b> el riesgo se multiplicaba por 1,66 (p=0,005; IC 1,16-2,38). El incremento era significativo <b>a partir del nivel 3</b> (OR 3,01; p=0,013; IC 1,25-7,23)</p>
<b>Nivel Ansiedad-Depresión</b>	La escala HAD presentó valor patológico en 1 paciente y dudoso en 3. Las puntuaciones más altas las generaban las preguntas relacionadas con la ansiedad. No era un factor a tener en cuenta

**Tabla 5.44. Características generales de los pacientes con N sin V (n 26)**

<b>Insomnio la noche previa</b>	La mitad de los pacientes tuvieron insomnio antes del tratamiento (13 en total); un 11,5% lo presentaban de manera habitual (3 pacientes). No era un factor relevante
<b>Consumo semanal alcohol</b>	En número medio de bebidas alcohólicas/semana en los pacientes con N sin V fue de 4,5 pero no era estadísticamente diferente del de los pacientes sin síntomas (3,5 bebidas/semana)
<b>Comida previa a QMT</b>	Todos los pacientes que presentaron N sin V habían comido algo antes del ciclo de QMT

Ninguna de las patologías relacionadas con la emesis (problemas de equilibrio o de tiroides, afectación de SNC, etc.) demostraron influir en la aparición de náuseas sin vómitos.

Pudieron establecerse, por tanto, como factores relevantes para la aparición exclusiva de náuseas los mismos que para la emesis (náuseas + vómitos) exceptuando:

- 1) el **diagnóstico**
- 2) la **hipertensión**
- 3) la **emesis anticipatoria**
- 4) una **cirugía previa reciente**

La relevancia de cada factor según la magnitud del riesgo asociado, tras regresión logística simple se puede ver en la Tabla 5.45:

**Tabla 5.45. Riesgo de N sin V asociado a factores del paciente por orden de relevancia tras RLS**

		<b>OR</b>
1	Antecedentes NV post-cirugía	13,21
2	ECOG 3 vs ECOG 0-1-2*	11,73
3	Antecedentes NV post-QMT	6,20
4	Susceptibilidad individual (más vs resto)	5,77
5	NV relacionadas con alimentos	4,58
6	Expectativas más de 2**	3,01
**	Expectativas globalmente consideradas	1,66
*	ECOG globalmente considerado	1,61
7	Edad > 65 años respecto a < 50 años	0,24

Las variables de tratamiento de los pacientes con náuseas sin vómitos quedan recogidas en la Tabla 5.46.

**Tabla 5.46. Variables de tratamiento de los pacientes con N sin V (n 26)**

<b>Esquema</b>	Recibieron 21 esquemas diferentes de QMT (Anexo 15 y 16). El 46% de los esquemas incluían <b>platinos</b> , el 38,5% <b>taxanos</b> y el 11,5% <b>antraciclina</b> s No se pudo establecer relación entre ningún esquema de QMT, ni ningún citostático con la aparición exclusiva de náuseas
<b>Intención QMT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adyuvante: 8 pacientes (31%)</li> <li>• Neoadyuvante: 2 pacientes (7,7%)</li> <li>• Paliativa: 14 pacientes (54%)</li> <li>• Mantenimiento: 2 pacientes (7,7%)</li> </ul> <p>Los pacientes que recibían QMT <b>neoadyuvante</b> tenían un riesgo menor de N sin V (OR 0,18; p=0,022; IC 0,04-0,78). El riesgo se multiplicaba por 6,2 (p=0,027; IC 1,23-31,54) si la QMT era <b>adyuvante</b> y por 5,4 cuando la QMT era <b>paliativa</b> (p=0,031; IC 1,17-25,28) respecto a la neoadyuvancia</p>
<b>NE del esquema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NE 1-mínimo: 1 paciente (3,9%)</li> <li>• NE 2-bajo: 6 pacientes (23%)</li> <li>• NE 3-moderado: 16 pacientes (61,5%)</li> <li>• NE 4-alto: 3 pacientes (11,5%)</li> </ul> <p>La aparición de N sin V no se relacionaba con un nivel emetógeno concreto</p>
<b>RDT concomitante</b>	Sólo 4 (15%) recibían radioterapia de manera concomitante y no presentaron más riesgo
<b>Pacientes naïve</b>	Tres eran pacientes <i>naïve</i> . La mayoría (88,5%) habían recibido antineoplásicos con anterioridad. No era un factor relevante
<b>Duración del tratamiento</b>	La duración de los tratamientos fue menor a 24h en el 77% de los pacientes y no era importante en la aparición exclusiva de náuseas
<b>Nº fármacos del esquema</b>	El 73% de los esquemas incluían más de un fármaco. El número de fármacos no era relevante
<b>Nº de línea</b>	El 50% de los pacientes estaban en primera línea de tratamiento. No fue un factor que influyera significativamente
<b>Nº de ciclo</b>	En el 31% de los casos se trataba del primer ciclo de línea (pero no en todos los casos de una primera línea de quimioterapia). Tampoco fue un factor a tener en cuenta
<b>Terapia hormonal</b>	Un paciente recibió terapia hormonal junto a la QMT como parte de su tratamiento antineoplásico

Sólo la intención **paliativa** o **adyuvante** del tratamiento demostró ser un factor relevante, de los relacionados con la QMT, en la aparición de N sin V.

Cabe destacar que fueron pocos los pacientes con **irinotecan-5FU** o **cisplatino** que presentaron N sin V asociados; lo mismo ocurrió con el **esquema AC** (Tabla 5.47)

**Tabla 5.47. Esquemas raramente relacionados con aparición exclusiva de náuseas**

	Pacientes con emesis	Pacientes con vómitos*
Cisplatino	6 de 16 -- (37,5%)	5 -- (83%)
Esquema AC	6 de 11 -- (54,5%)	4 -- (67%)
Irinotecan-5FU	7 de 18 ---- (39%)	6 -- (86%)

\*Porcentaje referido respecto a los pacientes con emesis

Las características de la profilaxis antiemética y de la medicación crónica de estos pacientes se resumen en la Tabla 5.48.

**Tabla 5.48. Características de la premedicación de pacientes con N sin V (n 26)**

<b>Esquemas de premedicación</b>	Incluyeron casi todas las posibilidades siendo la combinación más frecuente la asociación <b>ondansetrón + corticoide</b> , tanto antes del tratamiento (81%) como los días siguientes (31%) (Tablas 5.49 y 5.50)
<b>Duración de la profilaxis</b>	21 pacientes (81%) recibieron fármacos antieméticos tras la QMT (Tabla 5.50) Lo más frecuente es que los tomaran durante <b>3 días</b> (28,5%)
<b>Aprepitant</b>	1 de los 5 pacientes que recibieron aprepitant tuvo náuseas sin vómitos; no se pudo demostrar la superioridad de la triple terapia en el control de síntomas
<b>Antagonistas 5HT3</b>	23 pacientes (88,5%) recibieron AR-5HT3 <b>antes</b> del tratamiento y 9 pacientes (39%) lo continuaron <b>después</b> Se empleó <b>ondansetrón</b> en todos los pacientes menos uno
<b>Corticoides</b>	Se asociaron al 96% de las profilaxis empleadas <b>antes</b> del tratamiento (25 pacientes) y al 61,5% de los esquemas de los días <b>después</b> (16 pacientes) 22 pacientes (88%) recibieron <b>dexametasona</b> y ésta se mantuvo después en 13 de ellos (60%). Tres pacientes recibieron <b>metilprednisolona</b> que se continuó en todos los casos
<b>Metoclopramida</b>	De los 40 pacientes que la tomaron, 8 presentaron N sin V tardíos (20%). Eran un 33% respecto al total de pacientes que presentaron exclusivamente náuseas
<b>Empleo de BZD</b>	El 35% de los pacientes tomaba benzodiazepinas cuando se le administró el ciclo de QMT estudiado. No era un factor relevante
<b>Empleo de opioides</b>	El 15% tomaban algún tipo de opioide de manera simultánea pero no parece influir en la presentación exclusiva de náuseas

A diferencia de los casos anteriores el consumo simultáneo de opioides no demostró influir en la aparición de náuseas sin vómitos.



**Tabla 5.49. Pauta antiemética ANTES del tratamiento en pacientes con N sin V**

1	Ondansetrón + Corticoide + Aprepitant ± Otros	1
2	Ondansetrón + Corticoide ± Otros	21
3	Palonosetrón + Corticoide ± Otros	1
4	Corticoide ± Otros	2
5	Otros (Dexclorfeniramina)	1

Otros (ver ANEXO 12)

**Tabla 5.50. Pauta antiemética DESPUÉS del tratamiento en pacientes con N sin V**

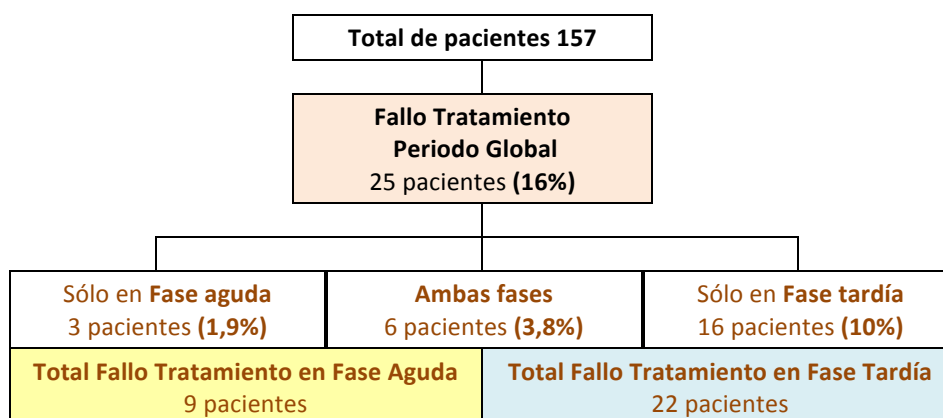
1	Ondansetrón + Corticoide	8
2	Palonosetrón	1
3	Corticoide	7
4	Corticoide + Aprepitant	1
5	Corticoide + Metoclopramida	8
6	Metoclopramida	5
7	Otros	2
8	Nada	7

El análisis de respuesta de las náuseas sin vómitos en función del esquema de premedicación empleado antes y después del tratamiento, no mostró diferencias ni en fase aguda y ni en fase tardía. Se hicieron las mismas comparaciones que se señalaron al analizar la emesis global.

#### 4º FALLO DEL TRATAMIENTO

Según se explicó en el capítulo 4 se considera fallo de tratamiento la aparición de vómitos o el empleo de medicación de rescate (lo que antes ocurra) sin tener en cuenta el grado de náusea.

Veinticinco pacientes (16%) tuvieron **fallo del tratamiento** en el periodo global de 0-120h, lo que supuso un 57% respecto a los pacientes que presentaron algún tipo de síntoma. Seis pacientes presentaron fallo de tratamiento en ambas fases (Figura 5.12).

**Figura 5.12. Pacientes con Fallo T. en el periodo global y en cada fase**

El fallo de tratamiento en el periodo global de 5 días ascendía al 18% si se consideraban sólo los pacientes con **QMT de nivel emetógeno 3-4** (22 pacientes de 120).

El **fallo** se produjo **por vómitos** en el 68% de los casos (17 pacientes). Durante la fase aguda en 6 pacientes y durante la fase tardía en 15 (hubo 4 pacientes que presentaron fallo por vómito en ambas fases).

Respecto a los pacientes que tuvieron **fallo por empleo de medicación de rescate**, que fueron 3 en las primeras 24h y 7 los días siguientes, presentaron grados de náusea muy variables: de 2 a 6 durante la fase aguda y de 1 a 8 durante la fase tardía (Tabla 5.51).

**Tabla 5.51. Relación entre Grado de Náusea - Empleo de medicación de rescate en pacientes con Fallo por consumo de medicación**

	Pacientes con Náuseas FA	Uso rescate		Pacientes con Náuseas FT	Uso rescate
Grado 1	4	0	Grado 1	5	1
Grado 2	5	1	Grado 2	12	2
Grado 3	5	1	Grado 3	3	0
Grado 4	2	0	Grado 4	5	2
Grado 5	2	0	Grado 5	7	0
Grado 6	2	1	Grado 6	2	0
Grado 7	1	0	Grado 7	1	0
Grado 8	-	-	Grado 8	2	2
Grado 9	-	-	Grado 9	1	0
Grado 10	-	-	Grado 10	3	0
Total	21	3		41	7

Se investigó si en estos pacientes existía asociación entre el **grado de náusea** y el **empleo de medicación de rescate**, con objeto de utilizar el primero como factor predictivo del fallo de tratamiento. No se pudo establecer ningún tipo de asociación, ni en fase aguda, ni en fase tardía.

El **tiempo medio de fallo** en cada fase y en el periodo global de 0-120h se muestra en la Tabla 5.52.

**Tabla 5.52. Tiempo medio de fallo de tratamiento (horas)**

	n	media	DE	min	max
Periodo 0-120h	25	41,6	30,6	1,75	116,75
Fase aguda	9	11,8	7,5	1,75	22,50
Fase tardía	16	58,4	25,2	28,00	116,75

Cuando se analizó el momento en el que se produjo el fallo a lo largo de los 5 días de seguimiento se observó que las primeras 24h-72h fueron las más

problemáticas y que, curiosamente, a partir del 4º día la incidencia presentaba un ligero aumento (Figura 5.13):

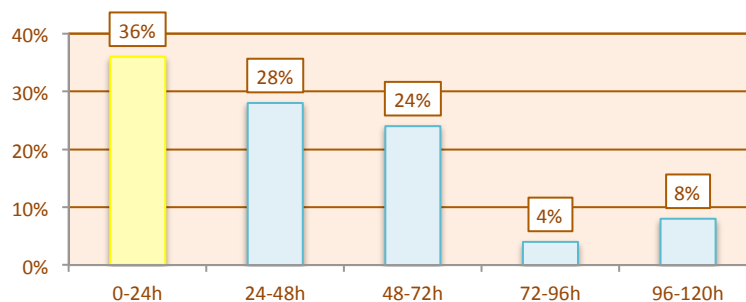


Figura 5.13. Momento en que se produjo el fallo de tratamiento

Respecto a los **fármacos implicados**, en los resultados de regresión simple, se observó que los esquemas que incluyeron **antraciclina** e **irinotecan** fueron los asociados con mayor riesgo de fallo de tratamiento: OR 3,47 ( $p=0,027$ ; IC 1,15-10,50) y OR 3,41 ( $p=0,015$ ; IC 1,26-9,17) respectivamente. Desglosando el apartado de las antraciclinas se comprobó que la forma galénica tradicional (no liposomal) presentaba el mayor riesgo (OR 4,46;  $p=0,018$ ; IC 1,29-15,44), especialmente cuando se asociaba con ciclofosfamida (OR 5,25;  $p=0,011$ ; IC 1,46-18,83).

Los **platinos** considerados como grupo no se relacionaron con el fallo de tratamiento (OR 0,94;  $p=0,884$ ; IC 0,40-2,22). En cuanto al cisplatino, no se pudo relacionar de forma estadísticamente significativa con el fallo de tratamiento pero se ve cierta tendencia a un aumento del riesgo (OR 2,75;  $p=0,087$ ; IC 0,86-8,76).

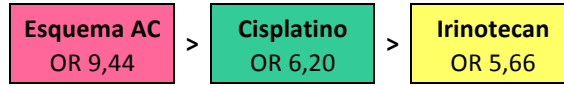
El fallo de tratamiento era raro en los pacientes con **taxanos** (OR 0,26;  $p=0,038$ ; IC 0,07-0,93).

Al introducir simultáneamente en el modelo de regresión los principales fármacos involucrados en el fallo de tratamiento, los taxanos pierden interés y el cisplatino cobra protagonismo (Tabla 5.53)

Tabla 5.53. Riesgo de FALLO DE TRATAMIENTO según antineoplásico tras RLM

	OR	p	IC 95%	
Cisplatino (n 16)	6,20	0,007*	1,66	23,09
Esquema AC (n 11)	9,44	0,003*	2,18	40,94
Taxanos (n 48)	0,52	0,363	0,13	2,12
Irinotecan (n 24)	5,66	0,005*	1,69	18,99

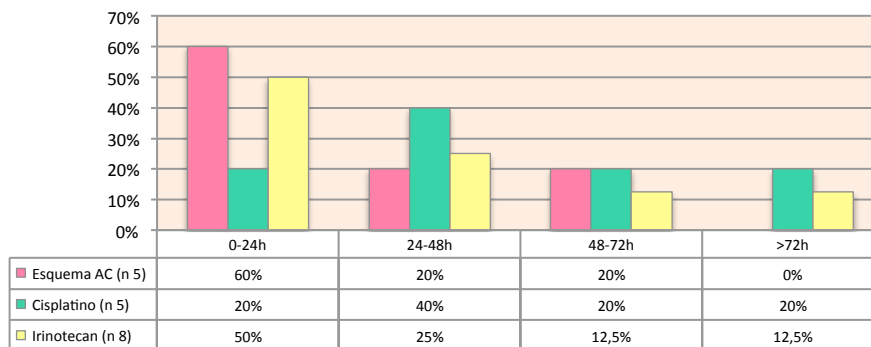
Es decir, los pacientes que recibieron **cisplatino**, **irinotecan** o **esquema AC** presentaron mayor riesgo de presentar fallo de tratamiento que los que no recibieron ninguno de estos fármacos. El mayor riesgo correspondió al **esquema AC**. La magnitud del efecto fue:



Se analizó qué fármacos estaban vinculados al **fallo de tratamiento en fase aguda** (n 9). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que recibieron:

- **esquema AC** (OR 8,75; p=0,006; IC 1,84-41,57)
- **irinotecan** (OR 5,12; p=0,022; IC 1,27-20,69)

En la Figura 5.14 se muestra el **momento de fallo según el fármaco administrado**.



**Figura 5.14. Tiempo de fallo de tratamiento según el fármaco administrado**

La distribución es parecida a la de inicio de los síntomas (Figura 5.7) pero, en general, el fallo se produce más tardíamente, sobre todo en los pacientes que recibieron **irinotecan** (en que los síntomas comenzaron en fase aguda en el 82% de los casos). Hay que señalar también que el **esquema AC**, que originó los síntomas siempre en las primeras 48h, tuvo fallos de tratamiento más tardíos, aunque en ningún caso más allá de las 72h.

Por otro lado es significativo que el fallo de tratamiento en los pacientes que recibieron **5-fluorouracilo en perfusión continua de 46h** estuvo vinculado sólo a los esquemas con **irinotecan** (FOLFIRI o FOLFIRINOX). De hecho, ninguno de los pacientes que recibió FOLFOX tuvo fallo de tratamiento. El fallo se produjo durante la infusión del 5-FU en el 71% de los casos (5 pacientes de 7).

**El fallo en fase tardía** (n 22), considerando los pacientes que también lo tuvieron en fase aguda, estuvo vinculado a cisplatino, irinotecan y esquema AC. (Tabla 5.54)

**Tabla 5.54. Fallo en FASE TARDÍA (n 22) - Fármaco empleado**

	OR	p	IC 95%	
<b>Cisplatino</b> (5 de 16)	3,32	0,045	1,03	10,71
<b>Esquema AC</b> (4 de 11)	4,06	0,038	1,08	15,27
<b>Irinotecan</b> (7 de 24)	3,23	0,025	1,16	9,08

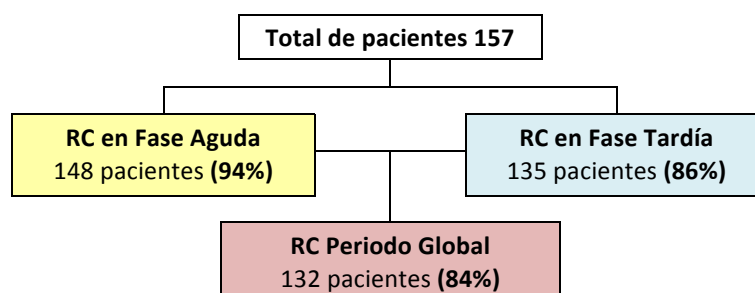
Al considerar los pacientes con fallo únicamente en fase tardía (n 16), sólo el cisplatino mostraba diferencias estadísticamente significativas respecto al resto (Tabla 5.55).

**Tabla 5.55. Fallo en FASE TARDÍA sin fallo en FA (n 16) – Fármaco empleado**

	OR	p	IC 95%	
<b>Cisplatino</b> (4 de 15)	3,67	0,048	1,01	13,30
<b>Esquema AC</b> (2 de 8)	3,00	0,203	0,55	16,30
<b>Irinotecan</b> (4 de 20)	2,42	0,165	0,69	8,40

## 5º RESPUESTA COMPLETA (RC)

Se define como “NO episodios eméticos y NO uso de medicación de rescate”. Es lo contrario al fallo de tratamiento. Se alcanzó en 132 pacientes (84%).



**Figura 5.15. Pacientes con Respuesta Completa en el periodo global y en cada fase**

Las características de estos pacientes son las mismas que las de los que tienen fallo de tratamiento pero en sentido inverso.

En los pacientes que recibieron **QMT de alto-moderado NE** (n 120) los porcentajes de RC son ligeramente menores: 98 pacientes durante el periodo global de 0-120h; 111 pacientes durante la fase aguda y 101 pacientes durante la fase

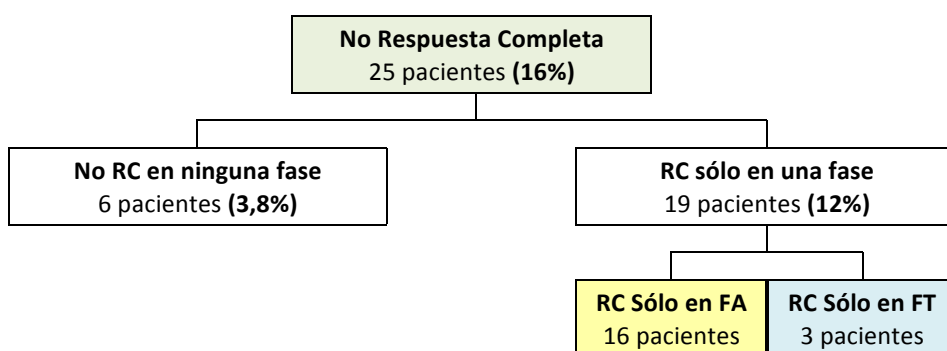
tardía. En la Tabla 5.56 se muestran los porcentajes en cada fase y en el periodo global, para cada nivel por separado y de forma conjunta:

**Tabla 5.56. Respuesta Completa en cada fase según nivel emetógeno**

	QMT de alto nivel emetógeno (n 27)	QMT de moderado nivel emetógeno (n 93)	QMT de alto-moderado nivel emetógeno (n 120)
RC Fase aguda	85%	95%	92,5%
RC Fase tardía	67%*	89%*	84%
RC Periodo Global	63%*	87%*	82%

Durante la fase aguda no se encontraron diferencias de respuesta completa según el nivel emetógeno de la QMT. Pero en la fase **tardía** y en el **periodo global** las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,013$  y  $p=0,009$  respectivamente).

Respecto a los 25 pacientes que **NO tuvieron RC** la distribución es la siguiente: hubo 6 que no tuvieron RC en ninguna de las dos fases; 16 pacientes que a pesar de tener RC en fase aguda no la tuvieron en fase tardía y 3 pacientes que no tuvieron RC en fase aguda y sí la tuvieron en fase tardía (Figura 5.16).



**Figura 5.16. Pacientes que NO tuvieron RC en el periodo global y en cada fase**

Los datos de respuesta completa desglosados para algunos de los principales antineoplásicos fueron (Tabla 5.57):

**Tabla 5.57. Respuesta Completa según citostáticos**

	Cisplatino (n 16)	Antraciclinas (n 17)	Esquema AC (n 11)	Irinotecan (n 24)
RC Fase aguda	94%	82%	73%	83%
RC Fase tardía	69%	71%	73%	71%
RC Periodo Global	69%	65%	64%	67%

Los porcentajes de respuesta completa para estos antineoplásicos son muy similares a los encontrados para la QMT de nivel 4 considerada de forma global (Tabla 5.56). Sólo en fase aguda, el esquema AC muestra algunas diferencias, sin que lleguen a ser estadísticamente significativas ( $p=0,254$ ).

## 6º PROTECCIÓN COMPLETA (PC)

La protección completa (NO episodios eméticos, NO uso de tratamiento de rescate y náuseas máximas  $\leq 2$  en la escala numérica para náuseas) fue del 76% durante todo el periodo de 5 días; del 90,5% durante la fase aguda y del 78% durante la fase tardía (Figura 5.17).

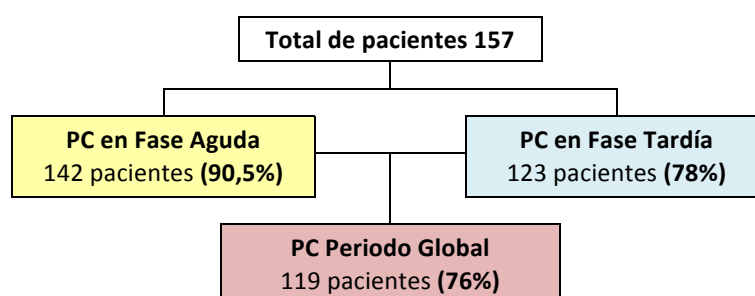


Figura 5.17. Pacientes con Protección Completa en el periodo global y en cada fase

Considerando sólo a los pacientes que recibieron **QMT de alto-moderado NE** (n 120) se consiguió protección completa en 87 pacientes durante el periodo global de 0-120h; en 106 pacientes durante la fase aguda y en 91 durante la fase tardía. En la Tabla 5.58 se muestran los porcentajes en cada fase y en el periodo global para cada nivel por separado y de forma conjunta:

Tabla 5.58. Protección Completa en cada fase según nivel emetógeno

	QMT de alto nivel emetógeno (n 27)	QMT de moderado nivel emetógeno (n 93)	QMT de alto-moderado nivel emetógeno (n 120)
PC Fase aguda	81,5%	90%	88%
PC Fase tardía	59%*	81%*	76%
PC Periodo Global	56%*	77%*	72,5%

Durante la fase aguda no se encontraron diferencias en la protección completa según el nivel emetógeno de la QMT. Pero en la fase **tardía** y en el **periodo global** las diferencias eran estadísticamente significativas ( $p=0,022$  y  $p=0,025$  respectivamente).

La figura 5.18 muestra la distribución de los 38 pacientes que **NO** tuvieron PC.

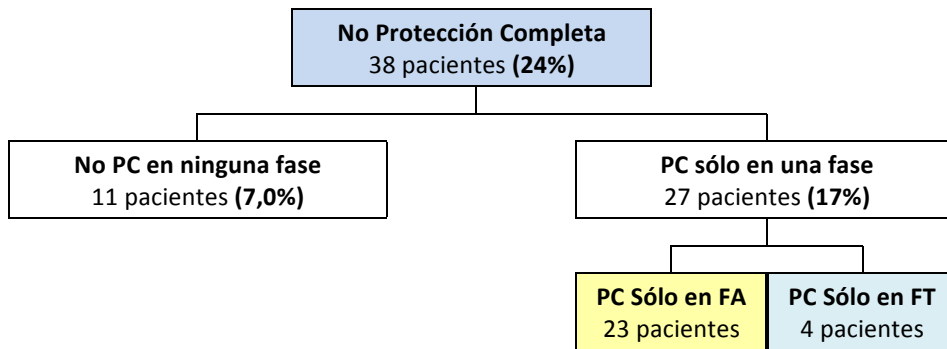


Figura 5.18. Pacientes que **NO** tuvieron PC en el periodo global y en cada fase

De los 11 pacientes que no tuvieron protección completa en ninguna de las dos fases, 10 recibían pautas de quimioterapia de alto-moderado NE.

Los datos de protección completa desglosados para algunos de los principales antineoplásicos fueron (Tabla 5.59):

**Tabla 5.59. Protección Completa según citostáticos**

	Cisplatino (n 16)	Antraciclinas (n 17)	Esquema AC (n 11)	Irinotecan (n 24)
PC Fase aguda	94%	76,5%	64%	75%
PC Fase tardía	62,5%	59%	55%	62,5%
PC Periodo Global	62,5%	53%	45,5%	54%

### 7º CONTROL TOTAL (CT)

El **control total** (NO episodios eméticos, NO uso de tratamiento de rescate, NO náuseas) se logró en el 72% de los pacientes, siendo del 87% en fase aguda y del 73% en fase tardía (Figura 5.19). Es el inverso de la emesis antes descrita.

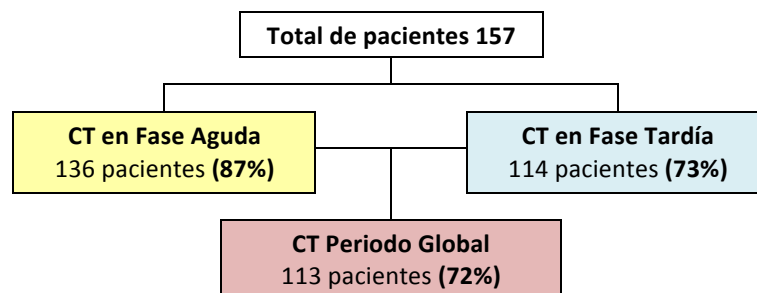


Figura 5.19. Pacientes con Control Total en el periodo global y en cada fase



En los pacientes que recibieron **QMT de NE 3-4** (n 120) se consiguió control total en 84 casos durante el periodo global de 0-120h; en 101 pacientes durante la fase aguda y en 85 durante la fase tardía. De los 20 pacientes que no tuvieron control total en ninguna de las dos fases, 18 habían recibido QMT de NE 3-4. En la Tabla 5.60 se muestran los porcentajes en cada fase y en el periodo global para cada nivel por separado y de forma conjunta:

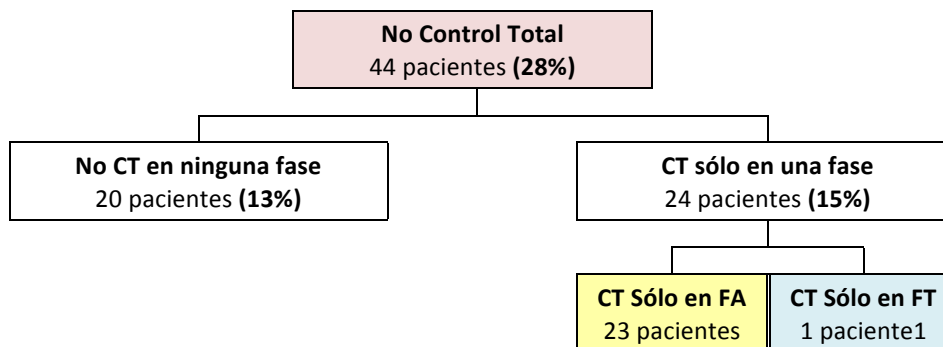
**Tabla 5.60. Control Total en cada fase según nivel emetógeno**

	QMT de alto nivel emetógeno (n 27)	QMT de moderado nivel emetógeno (n 93)	QMT de alto-moderado nivel emetógeno (n 120)
CT Fase aguda	78%	86%	84%
CT Fase tardía	56%*	75%*	71%
CT Periodo Global	56%	74%	70%

En el caso del control total, los resultados según el nivel emetógeno de la QMT mostraron diferencias estadísticamente significativas sólo durante la fase **tardía** ( $p=0,047$ ), sin que llegaran a alcanzarse en el periodo global ( $p=0,063$ ).

Las características de los pacientes con control total son las mismas que la de los pacientes con emesis pero en sentido inverso.

Respecto a los 44 pacientes que **NO tuvieron CT** la distribución fue la siguiente: hubo 20 pacientes que no tuvieron control total en ninguna de las dos fases; 23 que a pesar de tener control total en fase aguda no lo tuvieron en fase tardía y uno que no lo tuvo en fase aguda y sí lo tuvo en fase tardía (Figura 5.20):



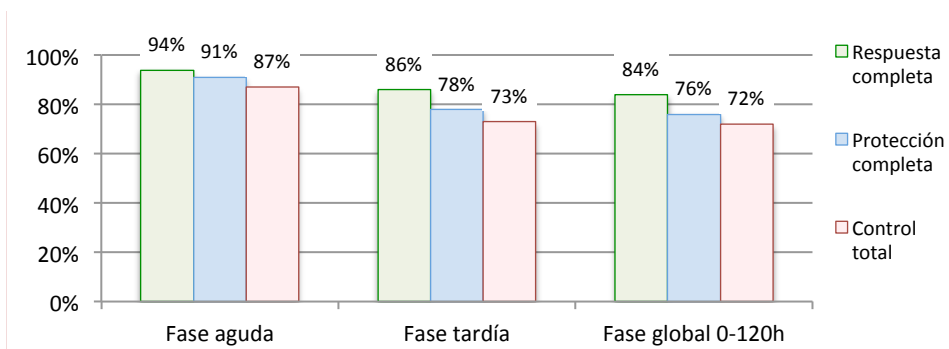
**Figura 5.20. Pacientes que NO tuvieron CT en el periodo global y en cada fase**

Los datos de control total desglosados para algunos de los principales antineoplásicos fueron (Tabla 5.61):

**Tabla 5.61. Control Total según citostáticos**

	Cisplatino (n 16)	Antraciclinas (n 17)	Esquema AC (n 11)	Irinotecan (n 24)
CT Fase aguda	94%	71%	55%	62,5%
CT Fase tardía	62,5%	53%	45,5%	54%
CT Periodo Global	62,5%	53%	45,5%	54%

En la Figura 5.21 se recogen los datos de **respuesta completa**, **protección completa** y **control total** de manera agrupada en cada fase y en el periodo global. Se puede comprobar cómo los porcentajes disminuyen progresivamente.

**Figura 5.21. Datos de RC, PC y CT en cada fase y el periodo global 0-120h**

### 5.2.2. Impacto en la calidad de vida (ICV)

El impacto de la aparición de náuseas y vómitos en la calidad de vida (CV) se analizó mediante el cuestionario FLIE. Tal y como se describió en el capítulo 4, el **impacto en la CV** se establece mediante un sistema binario y se define como **NO impacto** una puntuación global para cada dominio >54.

De acuerdo a ello, de forma agrupada y teniendo en cuenta las dos fases, 31 pacientes vieron comprometida su calidad de vida. En fase aguda fueron 15 y casi el doble en fase tardía (29) (Figura 5.22).

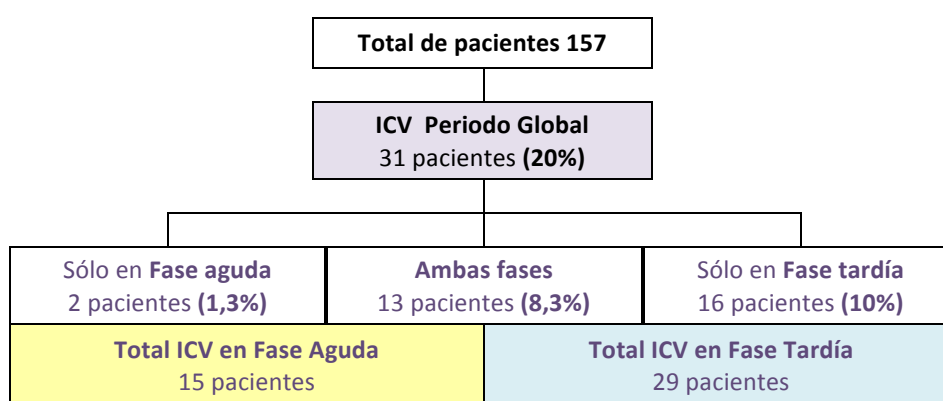


Figura 5.22. Pacientes con ICV en el periodo global y en cada fase

Respecto a los pacientes con esquemas de **QMT de alto o moderado NE**, el porcentaje de ICV era muy parecido, siendo del 21% en el periodo global (25 pacientes de 120).

El impacto en la calidad de vida tuvo lugar más frecuentemente durante la **fase tardía** y la mayoría de los pacientes que tuvieron ICV en las primeras 24h, lo tuvieron también los días siguientes (87%). De hecho el ICV en fase aguda demostró ser factor pronóstico del impacto en fase tardía y el riesgo en estos pacientes se multiplicaba por 8 ( $p=0,0013$ ; IC 1,88-71,72).

Considerando exclusivamente a los **pacientes con síntomas** (n 44) se observó que un 30% de los pacientes con náuseas y/o vómitos NO veían comprometida su CV a pesar de ello (Figura 5.23).

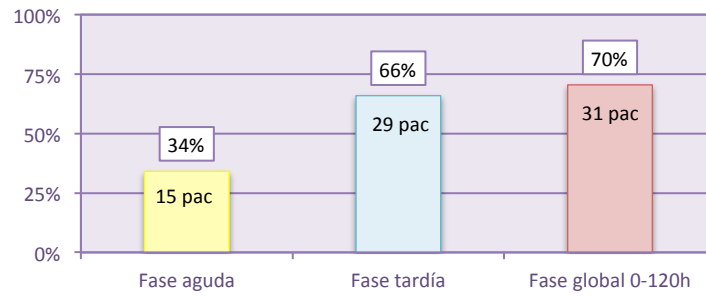


Figura 5.23. Porcentaje de ICV en cada fase en los pacientes con síntomas (n 44)

El **impacto en la CV** se relacionó con la **duración de los síntomas**:

- 18,63 horas en los pacientes que **NO** tuvieron ICV
- 80,65 horas en los pacientes **con** ICV

La diferencia de medias fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) y se pudo establecer que cuando los síntomas se prolongaban más de 2 días el ICV se multiplicaba por 30 ( $p = 0,002$ ; IC 3,33-270,37).

Los pacientes con ICV por NVIQ presentaron en general mayor número de **efectos adversos** (media 2,21 vs 4,23;  $p < 0,0001$ ). Sólo el nerviosismo se presentaba con más frecuencia en estos pacientes que en el resto.

Con objeto de establecer qué síntoma contribuía en mayor medida al ICV se analizó por separado la puntuación FLIE para el dominio de las náuseas (**FLIE-N**) y para el dominio de los vómitos (**FLIE-V**). Treinta y un pacientes, de los 42 que presentaron náuseas, tuvieron una puntuación  $FLIE-N \leq 54$ , frente a 9 pacientes con puntuación  $FLIE-V \leq 54$  de los 18 que tuvieron vómitos. Podemos decir, por tanto, que fueron las **náuseas** las que más impactaron en la CV (Figura 5.24).

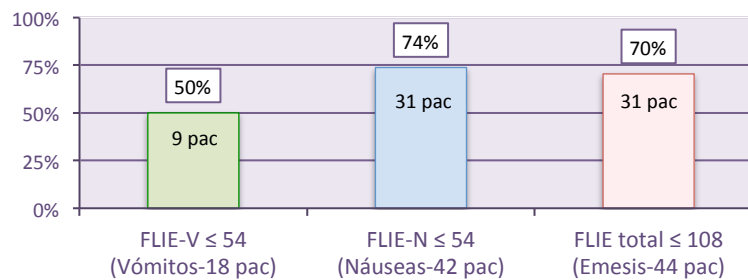


Figura 5.24. Porcentaje de ICV según el tipo de síntoma presentado

La puntuación media del FLIE para las náuseas fue de 54,40 (13-63) en fase aguda y de 42,68 (11-63) en fase tardía. La puntuación media del FLIE para los vómitos fue de 55,04 (11-63) en fase aguda y de 46,07 (13-63) en fase tardía.

Valorando exclusivamente a los pacientes que sufrieron impacto en su CV se observó que todos ellos (n 31) tuvieron **náuseas**. En contraste, sólo en 9 de los 31 pacientes se presentaron **vómitos** (Figura 5.25).

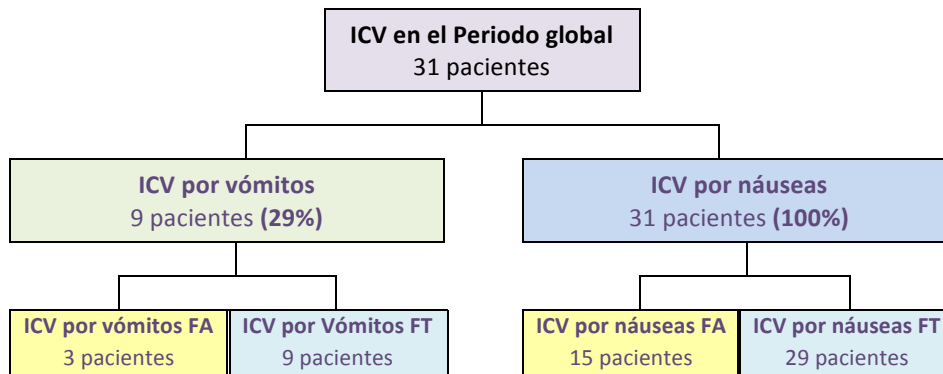


Figura 5.25. Distribución del ICV según síntoma presentado y fase correspondiente

La Figura 5.26 muestra de forma gráfica el impacto de las náuseas y los vómitos en cada fase. La contribución de las náuseas es superior a la de los vómitos y más o menos de la misma magnitud en ambas fases.

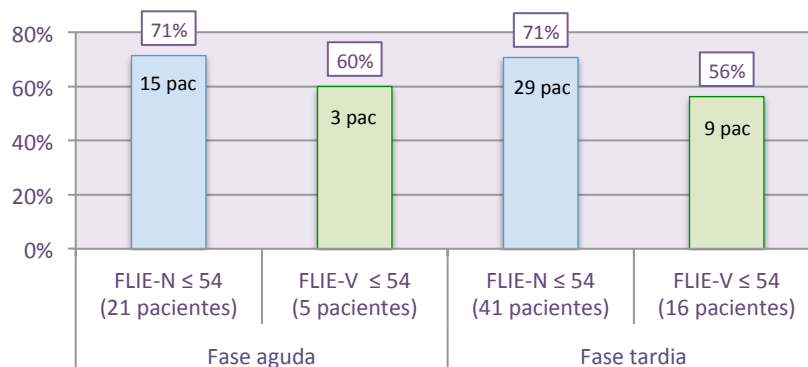


Figura 5.26. Impacto en la CV en función de los síntomas en fase aguda y tardía

El cuestionario FLIE también permite determinar la **magnitud del impacto** en función de su puntuación final, de modo que los valores más bajos se relacionan con un impacto mayor. Los datos de mediana y media de la **puntuación**

**total** se muestran en la Tabla 5.62. La menor media y mediana se observó en la fase tardía, aunque las diferencias son mínimas.

**Tabla 5.62. Puntuación media total del cuestionario FLIE en cada fase**

	FLIE Total en Fase aguda 21 pacientes	FLIE Total en Fase tardía 43 pacientes
<b>media</b>	101,89	<b>99,07</b>
<b>mediana</b>	109,56	108,00
<b>min</b>	24,00	25,00
<b>max</b>	125,00	125,37

Como se ha comentado anteriormente, no todos los pacientes que experimentaron náuseas o vómitos tuvieron impacto en su CV. En la Tabla 5.63 se indica la **puntuación por tramos** del cuestionario FLIE para cada **dominio** (náuseas y vómitos) y en cada **fase**. Entre paréntesis se ha indicado el porcentaje de los pacientes que NO tuvieron ICV (puntuación >54). Hubo un paciente que no rellenó las preguntas correspondientes al impacto de los vómitos en la fase aguda; por ese motivo el porcentaje de esa columna se expresa, en realidad, respecto a 5 pacientes. Lo mismo es aplicable a las Tablas siguientes.

**Tabla 5.63. Puntuación por tramos del cuestionario FLIE según síntoma presentado por los pacientes**

	FLIE-N Fase aguda (21 pacientes)	FLIE-V Fase aguda (5 pacientes)	FLIE-N Fase tardía (41 pacientes)	FLIE-V Fase tardía (16 pacientes)
9-18	2	2	6	2
>18-27	1	0	3	2
>27-36	1	0	5	1
>36-45	3	1	7	3
>45-54	8	0	8	1
>54-63	6 (29%)	2 (40%)	12 (29%)	7 (44%)

FLIE-N: puntuación FLIE para náuseas; FLIE-V: puntuación FLIE para vómitos

La puntuación media para cada una de las 18 preguntas del FLIE en los pacientes que presentaron **síntomas** se muestra en las Tablas 5.64, 5.65, 5.66 y 5.67.

**Tabla 5.64. Puntuación FLIE (dominio náuseas) en FASE AGUDA (21 pacientes)**

	FLIE-1	FLIE-2	FLIE-3	FLIE-4	FLIE-5	FLIE-6	FLIE-7	FLIE-8	FLIE-9
<b>media</b>	4,59	5,09	5,00	4,57	5,13	5,14	5,24	5,23	5,82
<b>mediana</b>	5,00	6,00	5,00	5,00	5,63	6,00	6,00	6,00	6,45
<b>min</b>	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>max</b>	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00

**Tabla 5.65. Puntuación FLIE (dominio vómitos) en FASE AGUDA (5 pacientes)**

	FLIE-10	FLIE-11	FLIE-12	FLIE-13	FLIE-14	FLIE-15	FLIE-16	FLIE-17	FLIE-18
<b>media</b>	4,92	4,00	3,80	3,80	3,95	3,69	4,40	<b>3,49</b>	3,89
<b>mediana</b>	6,00	5,00	4,00	4,00	5,00	3,00	5,00	3,00	3,00
<b>min</b>	3,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>max</b>	6,60	7,00	7,00	7,00	6,48	6,45	7,00	6,00	7,00

**Tabla 5.66. Puntuación FLIE (dominio náuseas) en FASE TARDÍA (41 pacientes)**

	FLIE-1	FLIE-2	FLIE-3	FLIE-4	FLIE-5	FLIE-6	FLIE-7	FLIE-8	FLIE-9
<b>media</b>	4,54	4,61	4,64	<b>4,35</b>	4,82	4,77	4,63	4,52	5,31
<b>mediana</b>	5,00	5,00	5,00	5,00	6,00	6,00	5,00	5,00	6,00
<b>min</b>	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>max</b>	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00

**Tabla 5.67. Puntuación FLIE (dominio vómitos) en FASE TARDÍA (16 pacientes)**

	FLIE-10	FLIE-11	FLIE-12	FLIE-13	FLIE-14	FLIE-15	FLIE-16	FLIE-17	FLIE-18
<b>media</b>	5,37	4,75	4,99	4,46	4,84	4,74	4,78	4,69	5,33
<b>mediana</b>	6,00	6,00	6,00	5,00	5,50	6,21	5,50	5,71	6,54
<b>min</b>	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>max</b>	6,56	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00

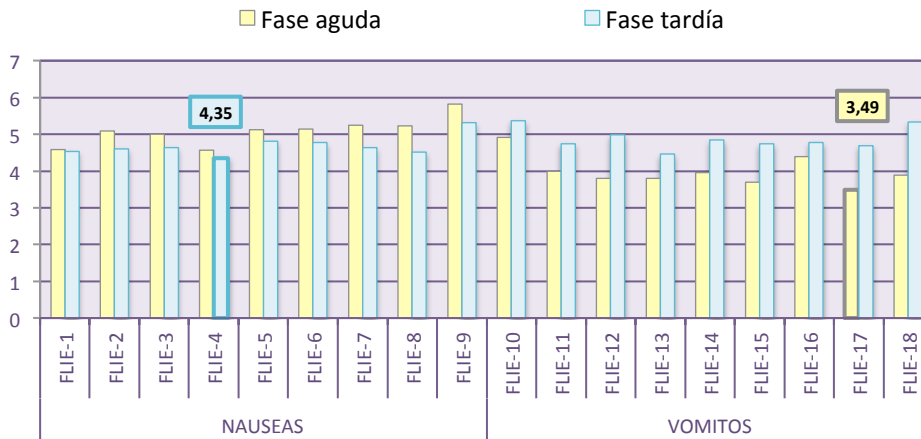
Se aprecia que las **náuseas** fueron mejor soportadas en fase aguda que en la fase tardía ya que, las puntuaciones en todas las preguntas para náuseas fueron superiores en la fase aguda. La pregunta 4 fue la que presentó menor puntuación en ambas fases:

**FLIE 4** – “¿Cuánto le han afectado los náuseas para disfrutar de una comida en estos días?”

En los **vómitos**, por en contrario, se observó que las puntuaciones en fase aguda fueron inferiores a las de la fase tardía. De nuevo la puntuación menor afectó a una misma pregunta en las dos fases. En este caso la número 17:

**FLIE 17** – “Señale en qué grado los **vómitos** han supuesto un problema para usted (personalmente)”

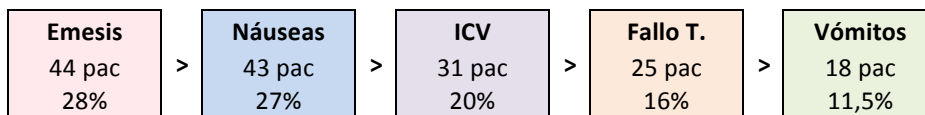
La Figura 5.27 muestra estos resultados de forma gráfica y es fácil ver que los valores más bajos se presentan en **fase aguda** y en relación con los vómitos; en cambio en **fase tardía** las puntuaciones son muy similares para ambos síntomas.



**Figura 5.27. Puntuación media para cada pregunta del FLIE en fase aguda y tardía**

**Nota.** Se han señalado en negrita las preguntas con el valor medio más bajo para la fase aguda (FLIE-17) y la fase tardía (FLIE-4)

Es interesante comprobar dónde se encuentra el ICV respecto a otros parámetros de respuesta: se puede ver que no se restringe sólo a pacientes con vómitos o con fallo de tratamiento.



No se pudo establecer una relación directa entre estos parámetros de respuesta y la calidad de vida. En cambio, según se comentó en su momento, cuando los pacientes presentaban **protección completa** (38 en total) el riesgo de presentar impacto en la CV era muy bajo (OR 0,16; p=0,049; IC 0,024-0,99).

Como la medida del ICV con el cuestionario FLIE es laboriosa y, en general, compleja para los pacientes, se intentó establecer una relación entre el ICV y los parámetros de respuesta obtenidos mediante el cuestionario MAT. Se analizó en concreto la asociación entre el **grado de náusea** o el **número de vómitos** y su correspondiente **puntuación FLIE**. Sólo se encontró **asociación** en la **fase tardía**, siendo **fuerte** ( $\rho > 0,7$ ) para el grado de náusea y **moderada** ( $0,3 < \rho < 0,7$ ) para el número de vómitos (Tabla 5.68 y Figuras 5.28 y 5.29).



**Tabla 5.68. Correlación Grado de Náusea – Puntuación FLIE para náuseas  
Correlación Número de Vómitos – Puntuación FLIE para vómitos**

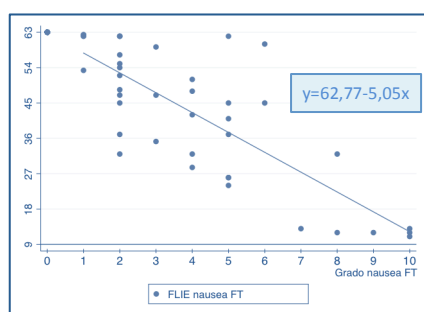
	n	Spearman rho	p
GNFA – FLIE-NFA	21	-0,2979	0,1897
NVFA – FLIE-VFA	5	0,0000	1,00
<b>GNFT – FLIE-NFT</b>	<b>41</b>	<b>-0,7514</b>	<b>p&lt;0,001</b>
NVFT – FLIE-VFT	16	-0,6135	p=0,0115

**GNFA:** grado de náusea en fase aguda – **FLIE-NFA:** puntuación FLIE para náuseas en fase aguda

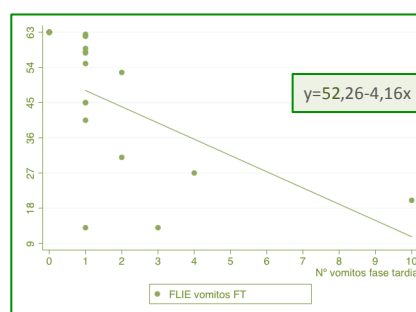
**NVFA:** nº de vómitos en fase aguda – **FLIE-VFA:** puntuación FLIE para vómitos en fase aguda

**GNFT:** grado de náusea en fase tardía – **FLIE-NFT:** puntuación FLIE para náuseas en fase tardía

**NVFT:** nº de vómitos en fase tardía – **FLIE-VFT:** puntuación FLIE para vómitos en fase tardía



**Figura 5.28. Gráfico de correlación entre  
GNFT – FLIE-NFT**



**Figura 5.29. Gráfico de correlación entre  
NVFT – FLIE-VFT**

El punto de corte en el origen de las rectas de correlación muestra cómo la presencia de un solo vómito genera puntuaciones más bajas que la presencia de un grado de náusea igual a uno.

Al analizar los datos mediante RLS se comprobó que, durante la **fase tardía**, cada aumento de un punto en el grado de náusea multiplicaba por 2,20 el impacto en la calidad de vida ( $p=0,033$ ; IC 1,06-4,57). Más todavía: a partir de un  $GN>2$  el ICV se multiplicaba por 9,3 ( $p=0,014$ ; IC 1,57-54,85).

La distribución del grado de náusea y la puntuación FLIE asociada, durante la fase tardía, se puede ver en la Tabla 5.69.

**Tabla 5.69. Grado de Náusea en FT – Puntuación FLIE-NFT (n 41)**

GNFT/FLIE-NFT	9-18	>18-27	>27-36	>36-45	>45-54	>54-63	Total
Grado 1	-	-	-	-	1	4	5
Grado 2	-	-	1	2	4	5	12
Grado 3	-	-	1	-	1	1	3
Grado 4	-	-	2	1	2	-	5
Grado 5	-	3	-	3	-	1	7
Grado 6	-	-	-	1	-	1	2
Grado 7	1	-	-	-	-	-	1
Grado 8	1	-	1	-	-	-	2
Grado 9	1	-	-	-	-	-	1
Grado 10	3	-	-	-	-	-	3
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>41</b>

### Descripción de los pacientes con impacto en la CV

Las características generales de los pacientes que vieron comprometida su calidad de vida por la aparición de NV se muestran en las Tablas 5.70, 5.72 y 5.75. Mientras no se indique otra cosa los porcentajes se referirán al total de pacientes con ICV (31).

**Tabla 5.70. Características generales de los pacientes con ICV (n 31)**

<b>Edad</b>	Edad media de 58 años (intervalo 35 a 79), sin una incidencia particular en ningún grupo de edad
<b>Sexo</b>	Predominantemente mujeres (68%) aunque sin presentar una incidencia de ICV superior a la de los hombres
<b>Diagnóstico</b>	Los más implicados en el ICV (considerando sólo los diagnósticos con n > 5) fueron: <b>Cabeza y cuello</b> (3 de 6) > <b>Esófago-Gástrico</b> (4 de 11) > <b>Ginecológicos</b> (5 de 19) > <b>CNMP</b> (5 de 21) > <b>Páncreas-Hepatobiliares</b> (4 de 17) > <b>Mama</b> (8 de 43) > <b>CCR</b> (2 de 28) Nota: entre paréntesis el número de pacientes con NV respecto al total de pacientes con el mismo diagnóstico El riesgo menor se asoció a los pacientes con CCR. Los tumores de <b>cabeza y cuello</b> tuvieron un riesgo 13 veces mayor de tener impacto en la CV que el CCR (p=0,019; IC 1,51-111,78). Los tumores <b>esófago-gástricos</b> tuvieron un riesgo 7,43 veces mayor (p=0,038; IC 1,12-27,09) que el CCR
<b>Estadio</b>	<b>Estadio IV:</b> 19 pacientes (61%); <b>Estadio III:</b> 4 pacientes (13%); <b>Estadio II:</b> 4 pacientes (13%); <b>Estadio I:</b> 4 pacientes (13%). No fue un factor significativo respecto al ICV
<b>ECOG</b>	ECOG 0-1 en el 71% de los pacientes. Por cada aumento de un punto en el <b>ECOG</b> el riesgo se multiplicaba por 1,96 (p=0,005; IC 1,23-3,12). Al analizar por categorías se comprueba que el riesgo es significativo a partir de

**Tabla 5.70. Características generales de los pacientes con ICV (n 31)**

	<p><b>ECOG 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG 1 (OR 2,00; p=0,144; IC 0,79-5,06)</li> <li>• ECOG 2 (OR 3,94; p=0,027; 1,17-13,27)</li> <li>• ECOG 3 (OR 7,22; p=0,026; IC 1,26-41,38)</li> </ul>
<b>Comorbilidades</b>	<p>11 pacientes presentaron algún tipo de comorbilidad (35,5%); en general sólo una (10 pacientes). La presencia o no de comorbilidades no fue relevante</p> <p>La más frecuentes fueron la diabetes (19%), la HTA (12%) y la insuficiencia renal (9,7%)</p>
<b>Susceptibilidad individual</b>	<p>Los 5 pacientes (16%) que refirieron ser <b>más</b> susceptibles que sus familiares o amigos para presentar NV, tenían un riesgo 7,88 veces mayor de tener ICV que el resto (p=0,007; IC 1,77-35,07)</p> <p>El riesgo fue 5,8 veces mayor respecto a los que no notaban diferencias (p=0,023; IC 1,28-26,26) y 14,67 veces mayor respecto a los que decían ser <b>menos</b> susceptibles (p=0,002; IC 2,67-80,62)</p>
<b>Cinetosis</b>	Infrecuente: sólo 2 pacientes (6,5%)
<b>NV por embarazo</b>	Seis pacientes con ICV habían presentado NV relacionados con sus embarazos, pero no demostró ser un factor relevante
<b>NV por alimentos</b>	El 67% de los pacientes que referían presentar <b>NV relacionados con algunos alimentos</b> tuvieron ICV y se comprobó que tenían un riesgo 9,84 veces mayor de presentar ICV (p=0,002; IC 2,30-41,99).
<b>NV post-QMT previa</b>	21 pacientes (87,5%) habían tenido <b>NVIQ previamente</b> . El impacto en la CV en estos pacientes aumentó considerablemente (OR 18,25; p<0,001; IC 5,04-66,02)
<b>NV post-RDT previa</b>	2 pacientes habían tenido NV durante la RDT en tratamientos previos. No presentaban más riesgo por ello
<b>NV post-cirugía</b>	<p>3 pacientes habían experimentado NV tras cirugía pero tampoco éstos tuvieron más riesgo de presentar ICV</p> <p>En cambio el hecho de haber tenido una <b>cirugía reciente</b> aumentó el riesgo casi 3 veces (OR 2,67; p=0,017; IC 1,19-5,96)</p>
<b>Emesis anticipatoria</b>	Cinco de los pacientes (17%) presentaron <b>emesis anticipatoria</b> y el riesgo de ICV en ellos se multiplicó por 12,4 (p=0,004; IC 2,28-67,55)
<b>Expectativas de presentar NV</b>	<p>1- seguro no – 4 pacientes (13%);</p> <p>2- improbable – 5 pacientes (17%)</p> <p>3- alguna probabilidad – 13 pacientes (43%)</p> <p>4- probablemente – 5 pacientes (17%)</p> <p>5- seguro que sí – 3 pacientes (10%)</p> <p>Por cada aumento de un punto en las expectativas el riesgo de ICV se multiplicó por 3,53 (p&lt;0,001; IC 2,25-5,56). Al analizar cada nivel respecto al primero los resultados fueron:</p> <p>2- improbable (OR 6,62;p=0,009; IC 1,61-27,19)</p> <p>3- alguna probabilidad (OR 18,28; p&lt;0,001; IC 5,29-63,20)</p> <p>4- probablemente (OR 56,25; p&lt;0,001; 8,23-384,25)</p> <p>5- seguro que sí (OR 67,50; p=0,001; 5,68-801,91)</p>

**Tabla 5.70. Características generales de los pacientes con ICV (n 31)**

<b>Nivel Ansiedad-Depresión</b>	HAD patológico en 4 pacientes (13%) y dudoso en 5 (16%) pero sin ser un factor significativo
<b>Insomnio la noche previa</b>	13 pacientes presentaron insomnio; 7 lo hacían de manera habitual. No fue relevante para el ICV
<b>Consumo semanal alcohol</b>	En número medio de bebidas alcohólicas/semana en los pacientes con ICV fue de 4,3 pero no había diferencias significativas respecto al resto de pacientes (3,46 bebidas/semana)
<b>Comida previa a QMT</b>	Todos los pacientes que presentaron síntomas habían comido algo antes del ciclo de QMT de modo que no se pudo establecer si era un factor relevante

En la Tabla 5.71 se muestran los factores de riesgo significativos por orden de relevancia tras regresión logística simple

**Tabla 5.71. Riesgo de ICV asociado a factores del paciente por orden de relevancia tras RLS**

		OR
1	Antecedentes NV post-QMT	18,25
2	Expectativas más de 3*	16,77
3	Susceptibilidad individual (más vs menos)**	14,67
*	Expectativas más de 2	13,77
4	Diagnóstico Cabeza y Cuello vs CCR	13,00
5	Emesis anticipatoria	12,40
6	NV relacionadas con alimentos	9,84
**	Susceptibilidad (más vs resto)	7,88
7	Diagnóstico esófago-gástrico vs CCR	7,43
*	Expectativas globalmente consideradas	3,53
8	ECOG 2-3 vs ECOG 0-1***	3,27
9	Cirugía previa reciente	2,66
***	ECOG globalmente considerado	1,96

En la Tabla 5.72 se describen las variables relacionadas con el tratamiento antineoplásico:

**Tabla 5.72. Variables de tratamiento de los pacientes con ICV (n 31)**

<b>Esquema</b>	<p>Recibieron 21 esquemas diferentes de QMT (Anexo 17). Hubo 2 esquemas particularmente implicados: <b>EC</b> y <b>FOLFIRI</b></p> <p>Sólo el <b>esquema AC</b> se relacionó de forma estadísticamente significativa con el ICV (OR 3,84; p=0,036; IC1,09-13,56). En el resto de asociaciones se veía cierta tendencia, sobre todo para las <b>antraciclinas</b> convencionales, aunque no se llegó a alcanzar significación estadística (OR 3,27; p=0,058; IC 0,96-11,11)</p>
----------------	--

**Tabla 5.72. Variables de tratamiento de los pacientes con ICV (n 31)**

	El <b>irinotecan</b> en la RLS no era relevante (OR 2,39; p=0,075; IC 0,92-6,25) El análisis por <b>RLM</b> confirmó la importancia del <b>esquema AC</b> y situó al <b>irinotecan</b> como significativo (Tabla 5.73)
<b>Intención QMT</b>	Los pacientes que recibían QMT <b>neoadyuvante</b> tenían un riesgo menor de tener ICV que el resto (OR 0,12; p=0,009; IC 0,02-0,59). El mayor riesgo, respecto a la neoadyuvancia, se asoció con la QMT <b>adyuvante</b> (OR 8,4; p=0,009; IC 1,70-41,48) y en el caso de la QMT <b>paliativa</b> el riesgo era ligeramente inferior (OR 7,00; p=0,012; IC 1,53-32,03)
<b>NE del esquema</b>	Ocho pacientes recibieron QMT de NE alto y 17 de NE moderado. En total 25 pacientes (81%) recibieron QMT alta-moderadamente emetógena pero no demostró ser un factor relevante en el ICV
<b>RDT concomitante</b>	Cinco (16%) recibieron radioterapia de manera concomitante. No se identificó esta variable como un factor de riesgo
<b>Pacientes naïve</b>	La mayoría (77%) habían recibido antineoplásicos con anterioridad
<b>Duración del tratamiento</b>	La duración de los tratamientos fue menor a 24h en el 71% de los pacientes y no era importante en el ICV
<b>Nº fármacos del esquema</b>	El 74% de los esquemas incluían más de un fármaco. No fue un factor relevante
<b>Nº de línea</b>	Un 55% de los pacientes estaban en primera línea de tratamiento
<b>Nº de ciclo</b>	En el 32% de los casos se trataba del primer ciclo de línea
<b>Terapia hormonal</b>	Sólo 1 paciente con terapia hormonal asociada al tratamiento de QMT presentó ICV

**Tabla 5.73. Riesgo de ICV según antineoplásico empleado tras RLM**

	OR	p	IC 95%	
Cisplatino	1,67	0,482	0,40	6,97
<b>Esquema AC</b>	<b>6,16</b>	<b>0,010*</b>	<b>1,54</b>	<b>24,70</b>
Irinotecan	3,70	0,021*	1,22	11,25
Docetaxel	2,06	0,248	0,61	6,99
Paclitaxel	1,07	0,922	0,26	4,37

Los factores relacionados con la QMT que determinaban el ICV por orden de relevancia tras regresión logística simple se muestran en la Tabla 5.74:

**Tabla 5.74. Riesgo de ICV asociado a factores de la QMT por orden de relevancia tras RLS**

	OR
1 Esquema AC	3,84
2 Irinotecan	2,39
3 QMT neoadyuvante	0,12

Las características generales de la profilaxis antiemética administrada y de la medicación crónica se resumen en la Tabla 5.75:

**Tabla 5.75. Características de la premedicación de pacientes con ICV (n 31)**

<b>Esquemas de premedicación</b>	Incluyeron casi todas las posibilidades siendo la combinación más frecuente la asociación <b>ondansetrón + corticoide</b> tanto antes del tratamiento (81%) (Tabla 5.76), como los días siguientes (29%) (Tabla 5.77)
<b>Duración de la profilaxis</b>	26 pacientes (84%) tomaron algún fármaco antiemético tras el tratamiento. Lo más frecuente es que lo hicieran durante <b>3 días</b> (11 pacientes)
<b>Aprepitant</b>	1 de los 5 pacientes que recibieron aprepitant tuvo ICV; no se pudo demostrar que la triple terapia fuera superior al resto de esquemas
<b>Antagonistas 5HT3</b>	29 pacientes recibieron AR-5HT3 <b>antes</b> del tratamiento (94%); 11 de ellos (35,5%) continuaron también <b>después</b> (de 1 a 3 días) Se empleó sobre todo <b>ondansetrón</b> (antes del tratamiento en 27 pacientes y después en 10)
<b>Corticoides</b>	Los corticoide se asociaron al 94% de los esquemas empleados <b>antes</b> del tratamiento y al 68% de la profilaxis de los días <b>después</b> . La duración fue de 1-3 días en la mayoría de los casos (18 pacientes; 86%) En el 86% de los pacientes (26 en total) se empleó <b>dexametasona</b> por vía intravenosa. Se mantuvo en 18 de ellos (69%) durante 1-3 días, aunque hubo 3 pacientes que lo recibieron más prolongadamente (hasta 21 días). Tres pacientes recibieron <b>metilprednisolona</b> (10%) por vía oral y en todos ellos se mantuvo durante 1-2 días
<b>Metoclopramida</b>	9 de los pacientes con metoclopramida presentaron ICV en fase tardía. Eran un 29% respecto al total de pacientes con ICV. No se pudieron relacionar ambas variables
<b>Empleo de BZD</b>	El 32% de los pacientes tomaba benzodiazepinas cuando se le administró el ciclo de QMT estudiado, lo que no se relacionó con ICV
<b>Empleo de opioides</b>	Un 19% tomaban algún tipo de <b>opioide</b> . Éstos pacientes tuvieron más riesgo de presentar ICV (OR 4,08; p=0,019)

Se analizaron los esquemas de premedicación realizando las mismas comparaciones que en el caso de la emesis: la pauta antiemética **antes** de la QMT respecto al ICV en **fase aguda**; y los esquemas de profilaxis **post-tratamiento** para el ICV en **fase tardía**. No se encontraron diferencias en ningún caso.

**Tabla 5.76. Pauta antiemética ANTES del tratamiento en pacientes con ICV**

1	Ondansetrón + Corticoide + Aprepitant ± Otros	1
2	Ondansetrón + Corticoide ± Otros	25
3	Palonosetrón + Corticoide ± Otros	2
4	Ondansetrón ± Otros	1
4	Corticoide ± Otros	1
5	Otros (Dexclorfeniramina)	1

Otros (ver ANEXO 12)

**Tabla 5.77. Pauta antiemética DESPUÉS del tratamiento en pacientes con ICV**

1	Ondansetrón + Corticoide	9
2	Palonosetrón + Corticoide	2
3	Corticoide	5
4	Corticoide + Aprepitant	1
5	Corticoide + Metoclopramida	4
6	Metoclopramida	4
7	Otros	1
8	Nada	5

El empleo simultáneo de **opioides** constituía un factor de riesgo para presentar impacto en la CV, lo mismo que lo era para la presentación global de emesis y para la aparición de vómitos.

### 5.2.3. Efectos adversos relacionados con los fármacos antieméticos

Los efectos adversos (EA) asociados al uso de medicación antiemética se recogieron en referencia a todo el periodo de estudio, sin distinguir las fases aguda y tardía. Hay que resaltar la complejidad de esta recogida dado el solapamiento de algunos de estos efectos con los de los antineoplásicos.

El registro se realizó según la percepción del paciente, en el mismo diario que cumplimentaron para valorar la respuesta emética. Se pudo disponer así de esta información, aunque los pacientes fueran incluidos con carácter retrospectivo. Sin embargo hubo algunas omisiones y por este motivo los datos, en esos casos, se expresan respecto a una n distinta de 157.

El efecto adverso más frecuente fue el **cansancio** (88 pacientes; 56%) seguido de la **somnolencia** (69 pacientes; 44%) y del **estreñimiento** (42 pacientes; 27%) (Figura 5.30).

El **insomnio** fue notificado frecuentemente (41 pacientes; 26%) pero sólo se consideró efecto adverso en 28 de ellos que no lo tenían de manera habitual (23%). De la misma manera se procedió respecto a la **ansiedad**: sólo se consideró efecto adverso en los pacientes que no la presentaron previamente (HAD<20), que fueron 11 en total (8%).

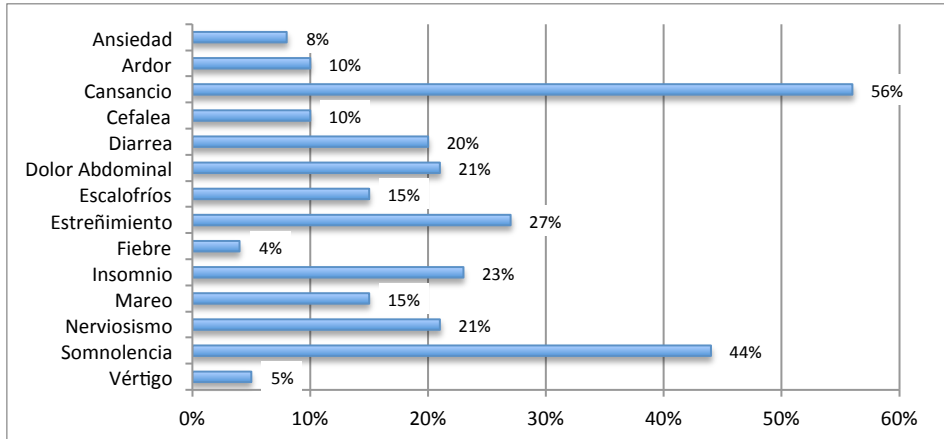


Figura 5.30. Efectos adversos notificados por los pacientes

Se comprobó si los efectos adversos se relacionaban más específicamente con alguno de los grupos de antieméticos empleados. Los datos de magnitud del riesgo se expresan tras análisis por regresión logística simple (Tabla 5.78).

Tabla 5.78. Efectos adversos según grupo terapéutico de antiemético

<p><b>Aprepitant</b> (n 4) En todos los pacientes se administró antes y después</p>	<p>Presentaban menos cansancio (<math>p=0,034</math>). No se pudo establecer en qué medida disminuía el riesgo puesto que ninguno de los que recibió aprepitant presentó este efecto adverso</p>
<p><b>Corticoides</b> (n 139)  137 antes de la QMT y 102 después. Hubo 2 pacientes que sólo los recibieron después</p>	<p>Los que recibieron corticoides <u>antes</u> de la QMT reflejaron más frecuentemente <b>cansancio</b> (OR 3,54; <math>p=0,015</math>; IC 1,28-9,79); el <b>nerviosismo</b> estuvo cerca de la significación estadística (OR 5,66; <math>p=0,097</math>; IC 0,73-44,01) Los que recibieron corticoides <u>después</u> tuvieron más incidencia de <b>nerviosismo</b> (OR 4,96; <math>p=0,005</math>; IC 1,64-15,01) e <b>insomnio</b> (OR 6,73; <math>p=0,003</math>; IC 1,90-23,84) El tipo de corticoide empleado no fue relevante en el perfil de efectos adversos.</p>
<p><b>Antagonistas serotoninérgicos</b> (n 138)  Todos los recibieron antes de la QMT y se mantuvo después en 51 pacientes (Figura 5.2; pág. 85)</p>	<p>Los que recibieron AR-5HT3 <u>antes</u> de la QMT presentaron mayor porcentaje de <b>cansancio</b> (OR 2,87; <math>p=0,051</math>; IC 0,99-8,26). Todos los que presentaban <b>nerviosismo</b> habían recibido AR-5HT3 antes y por ese motivo se encontraba significación estadística en esta asociación (<math>p=0,021</math>) Se observó cierta tendencia al <b>estreñimiento</b> (OR 5,10; <math>p=0,124</math>) que sólo alcanzó significación estadística cuando los AR-5HT3 se mantenían en el tiempo (OR 3,34; <math>p=0,001</math>; IC 1,59-7,01) Los que recibieron AR-5HT3 <u>después</u> de la QMT tuvieron, junto a mayores porcentajes de estreñimiento, una menor incidencia de <b>diarrea</b> (OR 0,34; <math>p=0,038</math>; IC 0,12-0,94) <b>Palonosetrón</b> y <b>Ondansetrón</b> no mostraron diferencias en los efectos adversos</p>



**Tabla 5.78. Efectos adversos según grupo terapéutico de antiemético**

<b>Metoclopramida</b> (n 40) En 1 paciente antes y en 39 después	No se encontró ninguna toxicidad específicamente relacionada con metoclopramida, aunque se encontró cierta tendencia hacia la aparición de diarrea
<b>Dexclorfeniramina</b> (n 112) Siempre antes	Se asoció a un mayor impacto de <b>somnolencia</b> durante la infusión de QMT (OR 2,26; p=0,045; IC 1,02-5,03) y un menor impacto de <b>estreñimiento</b> los días siguientes al tratamiento (OR 0,27; p=0,001; IC 0,13-0,57)

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes recibieron asociados el **corticoide** y el **antagonista-5HT3** tanto antes del tratamiento (134 pacientes) como después (48 pacientes), de modo que el perfil de efectos adversos de estos dos grupos terapéuticos se prestan a confusión.

Toda esta información se puede ver de modo resumido en la Tabla 5.79.

**Tabla 5.79. Efectos adversos por grupos de antieméticos**

	n	Cansancio	Diarrea	Estreñimiento	Insomnio	Nerviosismo	Somnolencia infusión	Somnolencia días siguientes
Aprepitant	4	-						
Corticoide antes	137	+						
Corticoide después	102				+	+		
Antago-5HT3 antes*	138	+		+		+		
Antago-5HT3 después	51		-	+				+
Dexclorfeniramina	112			-			+	

\*El antagonista-5HT3 administrado antes del tratamiento representa al total de pacientes puesto que todos los que lo tomaron después lo habían recibido antes.

Se analizaron los **efectos adversos** característicos de cada **grupo de fármacos antieméticos**. Los resultados se muestran de forma gráfica en las Figuras 5.31, 5.32, 5.33 y 5.34. Se han indicado los valores p con un asterisco en caso de ser significativos.

## 5. Resultados

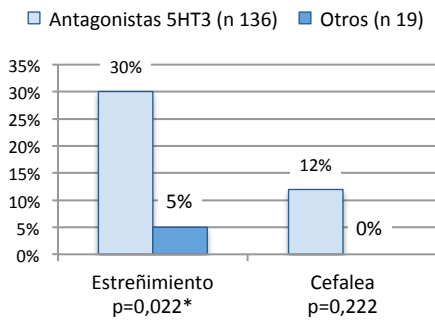


Figura 5.31. Efectos adversos relacionados con los antagonistas-5HT3

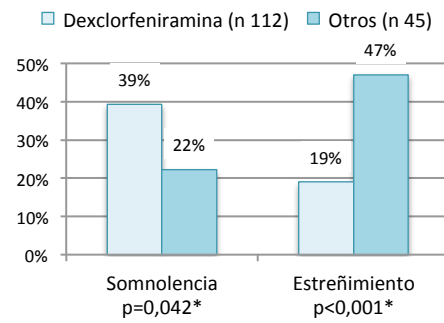


Figura 5.32. Efectos adversos relacionados con los antihistaminicos

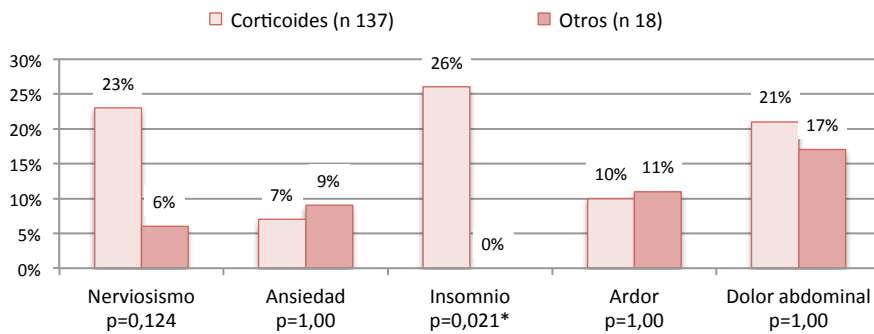


Figura 5.33. Efectos adversos relacionados con los corticoides

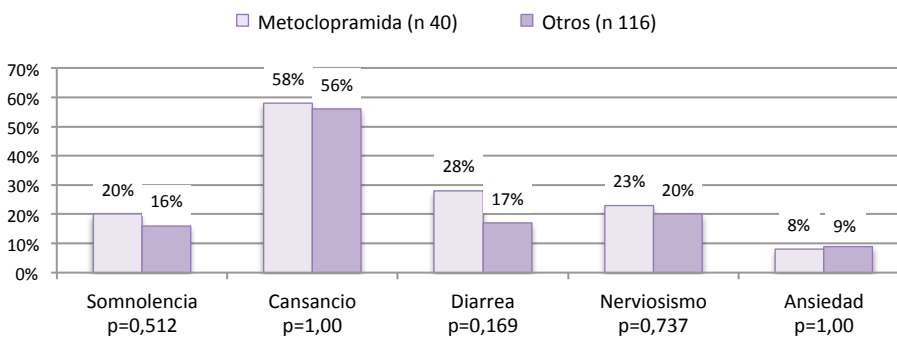
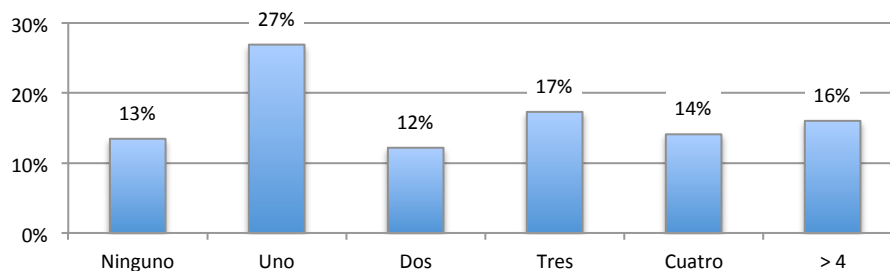


Figura 5.34. Efectos adversos relacionados con la metoclopramida

Los **antagonistas-5HT3** fueron administrados a 138 pacientes pero hubo dos pacientes que no reflejaron los efectos adversos en el diario. Por eso la n en ese grupo es de 136.

El **número total de efectos adversos** experimentados por los pacientes fue muy variable siendo frecuente que presentaran sólo uno (Figura 5.35).



**Figura 5.35. Número de efectos adversos referidos por los pacientes (n 156)**

Los que recibieron terapia antiemética con más de un fármaco (137 pacientes) tuvieron mayor **número de efectos adversos** que los que recibieron monoterapia (20 pacientes) con una **media** de 2,71 vs 1, 85 ( $p=0,0096$ ).

Se analizó también si los pacientes posiblemente sobretratados tuvieron más efectos adversos que el resto.

Hubo 11 pacientes que sin haber presentado previamente NVIQ, recibieron **antagonista-5HT3** antes de QMT de bajo nivel emetógeno. Dos de estos pacientes, presentaron estreñimiento (18%). El porcentaje fue superior al que presentaron los pacientes sin antagonistas-5HT3 en su premedicación pero no se pudo demostrar que existieran diferencias estadísticamente significativas.

La **dexclorfeniramina** se empleó en 7 pacientes asociada a esquemas de QMT que no requieren, en principio, el empleo de antihistamínicos. Dos de ellos presentaron somnolencia durante la infusión. El porcentaje fue ligeramente superior al de los pacientes que no recibieron este fármaco pero las diferencias no fueron significativas.

En el caso del aprepitant no se pudieron sacar conclusiones por el insuficiente tamaño muestral.

### 5.3. Relación de la respuesta emética con factores de riesgo

En los apartados previos, al describir las variables de respuesta se señalaron aquellos factores que, de forma individual, habían demostrado ser relevantes en la aparición de los distintos síntomas. En la Tabla 5.80 se recoge de manera esquemática esta información.

**Tabla 5.80. Factores de riesgo estadísticamente significativos según variables de respuesta emética tras regresión logística simple**

Variables	Emesis	Vómitos	Náuseas sin V	Impacto CV
Edad	x		x	
Diagnóstico	x			x
ECOG	x	x	x	x
Comorbilidades: HTA		x		
Susceptibilidad individual	x		x	x
NV por alimentos	x		x	x
NV post-QMT previa	x	x	x	x
Cirugía reciente	x	x		x
NV post-cirugía	x		x	
Emesis anticipatoria	x			
Expectativas de presentar NV	x	x	x	x
Nivel Ansiedad-Depresión		x		
Insomnio		x		
Cisplatino		x		
Antraciclina y/o esquema AC	RLM	x		x
Irinotecan	x	x		x
Taxanos		x		
Intención QMT	x		x	x
NE del esquema	x	x		
Pacientes <i>naïve</i>		x		
Nº ciclo		x		
Empleo simultáneo opioides	x	x		x

RLM= regresión logística múltiple. La vinculación del **esquema AC** a la emesis no alcanzó significación tras regresión simple, pero sí tras regresión múltiple junto a irinotecan y cisplatino. El riesgo era incluso mayor que el asociado al irinotecan.

Para elegir las variables que se incluirían en el modelo de regresión logística multivariable se utilizó un algoritmo de selección (*stepwise*) fijando los valores p de entrada y salida en 0,2 y 0,1 respectivamente. El modelo obtenido se recoge encabezado por el término **regresión logística múltiple escalonada (RLME)**.

Se analizaron los resultados respecto a cada una de las variables de respuesta. Se adjuntan los resultados correspondientes a la **emesis total**, los **vómitos** y al **impacto en la CV**, que son las más interesantes.

Una vez identificados los posibles factores de riesgo se realizó una **regresión logística múltiple escalonada (RLME)**, con objeto de determinar cuáles de todos estos factores permanecían finalmente en el modelo. Se empleó como criterio de inclusión una  $p < 0,1$  y como criterio de exclusión una  $p > 0,2$ .

Se analizaron los resultados respecto a cada una de las variables de respuesta. Se adjuntan los resultados correspondientes a la **emesis total**, los **vómitos** y al **impacto en la CV**, que son las más interesantes.

### 1º EMESIS

Se incluyeron todos los factores que en la regresión simple habían demostrado relevancia.

En el caso de las **expectativas de emesis** se consideró que el punto de corte de interés clínico era 3, puesto que es el nivel en el que se produce el primer salto de significación estadística y representa a un número aceptable de pacientes (26%).

Respecto a la **edad** no entraba en el modelo ni considerando los pacientes menores de 50 años, ni los mayores de 65 años.

Fue preciso prescindir de las **NV tras cirugía** porque no permitían al modelo alcanzar convergencia y afectaban a pocos pacientes (sólo 7).

Las **NV por alimentos** presentaron colinearidad con la **susceptibilidad**. Se retiraron uno y otro secuencialmente y su entrada en el modelo afectaba sobre todo a las expectativas que, como se comentará en la discusión, son el factor más interesante, a efectos clínicos. Por ese motivo se priorizó el modelo en el que las expectativas conservaban la significación.

El resultado final de todo ello condujo al siguiente resultado (Tabla 5.81):

**Tabla 5.81. Riesgo asociado a cada factor por orden de relevancia para la EMESIS tras regresión RLME (n 125)**

		OR	p	IC	
1	Diagnóstico esófago-gástrico	10,76	0,013	1,64	70,40
2	Esquema AC	10,67	0,086*	0,71	159,81
3	Antecedentes NV post-QMT	8,10	0,001	2,34	28,06
4	Irinotecan	3,75	0,050**	0,99	14,05
5	Expectativas a partir de nivel 3	3,55	0,048	1,01	12,47
6	Intención Neoadyuvante	0,11	0,006	0,02	0,522

\*  $p > 0,05$  pero cerca de la significación estadística. \*\* En el límite de la significación estadística

## 2º VÓMITOS

Respecto a los vómitos, los factores que en la regresión simple mostraban significación y no estaban vinculados a la emesis global (insomnio, nivel ansiedad-depresión, cisplatino, *naïve* y número de ciclo) no permanecían en el modelo de RLME. Sólo algunos fármacos y los antecedentes de NVIQ eran relevantes, con un riesgo asociado de importante magnitud (Tabla 7.82)

**Tabla 5.82. Riesgo asociado a cada factor por orden de relevancia para los VÓMITOS tras RLME (n 124)**

		OR	p	IC	
1	Esquema AC	54,45	0,030	1,48	2002,3
2	Irinotecan	16,72	0,003	2,57	108,74
3	Antecedentes NV post-QMT	7,98	0,029	1,23	51,46

## 3º IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

La influencia de los distintos factores en la interferencia en las actividades de la vida diaria se realizó por RLME siguiendo el mismo criterio descrito para la emesis total. El resultado se muestra en la Tabla 5.83: el **irinotecan** desaparece del modelo y el resto de factores cambian su magnitud. Ahora los **antecedentes de NVIQ** o el **esquema AC** se imponen sobre el diagnóstico esófago-gástrico.

**Tabla 5.83. Riesgo asociado a cada factor por orden de relevancia para el ICV tras RLME (n 125)**

		OR	p	IC	
1	Esquema AC	30,52	0,027	1,47	631,74
2	Antecedentes NV post-QMT	13,60	0,003	2,39	77,33
3	Diagnóstico esófago-gástrico	9,51	0,050*	0,99	90,89
4	Expectativas a partir de nivel 3	8,00	0,003	2,06	31,19
5	Intención Neoadyuvante	0,02	0,015	0,001	0,477

\* En el límite de la significación estadística

#### 5.4. Adherencia a las guías antieméticas y su repercusión

Se hizo un análisis de los **datos de respuesta** en función del cumplimiento de las Guías publicadas por las distintas Sociedades Científicas (GSC) y más específicamente según se cumpliera o no la profilaxis establecida de manera consensuada en la CUN (PCUN).

Se han seleccionado para describir los datos de respuesta la emesis y el fallo de tratamiento (por vómito o por uso de rescate). Los datos en relación con los esquemas de premedicación se analizaron respecto a la fase aguda.

En la Tabla 5.14 se indicaron los esquemas de premedicación empleados en fase aguda según el nivel emetógeno del esquema.

Según las Guías de las Sociedades Científicas y unificando los criterios que emplean (y en los que en ocasiones difieren), se consideraron **infratratados** los pacientes que recibieron (Tabla 5.84):

**Tabla 5.84. Criterios de infratratamiento según las GSC**

QMT de <b>alto</b> nivel emetógeno	con un esquema de premedicación sin aprepitant
QMT de <b>moderado</b> nivel emetógeno	con un esquema de premedicación que no combinara antagonista-5HT3 + corticoide
QMT de <b>bajo</b> nivel emetógeno	ausencia de premedicación
QMT de <b>mínimo</b> nivel emetógeno	ausencia de premedicación con experiencia previa de náuseas y vómitos

Y se consideraron **sobretratados** los pacientes (Tabla 5.85):

**Tabla 5.85. Criterios de sobretratamiento según las GSC**

QMT de <b>moderado</b> nivel emetógeno	con un esquema de premedicación con aprepitant sin experiencia previa de NV
QMT de <b>bajo</b> nivel emetógeno	con un esquema de premedicación de triple terapia o doble terapia con antagonista-5HT3 sin experiencia previa de NV
QMT de <b>mínimo</b> nivel emetógeno	con algún tipo de premedicación sin experiencia previa de náuseas y vómitos

Según estos criterios 35 pacientes (22%) estuvieron infratratados y 14 sobretratados. En la Tabla 5.86 se muestran los **datos de incumplimiento de las GSC** por infra o sobretratamiento según nivel emetógeno del esquema. El infratratamiento afecta sobre todo a los pacientes de nivel emetógeno 4.

**Tabla 5.86. Incumplimiento de las GSC según NE del esquema**

Nivel emetógeno	Alto (n 27)	Moderado (n 93)	Bajo (n 31)	Mínimo (n 6)	Total (n 157)
Infratratamiento	25 (93%)	7 (7,5%)	3 (9,7%)	0	35 (22%)
Sobret ratamiento	0	0	11 (35,5%)	3 (50%)	14 (9%)

En la Clínica Universidad de Navarra, el empleo de **aprepitant** se mantuvo, en general, restringido a aquellos pacientes con mal control de NV tras el empleo de la doble terapia con ondansetrón-corticoide. Se consideraron por tanto **infratratados** según la profilaxis de la CUN los pacientes de la Tabla 5.87:

**Tabla. 5.87. Criterios de infratratamiento según la PCUN**

QMT de <b>alto o moderado</b> nivel emetógeno	con un esquema de premedicación en monoterapia o con una combinación distinta a antagonista-5HT3 + corticoide ± otros
QMT de <b>bajo</b> nivel emetógeno	ausencia de premedicación
QMT de <b>mínimo</b> nivel emetógeno	ausencia de premedicación con experiencia previa de NV

Y se consideraron **sobret ratados** los pacientes (Tabla 5.88):

**Tabla. 5.88. Criterios de sobret ratamiento según la PCUN**

QMT de <b>alto o moderado</b> nivel emetógeno	con un esquema de premedicación de triple terapia con aprepitant o de doble terapia con palonosetrón como antagonista-5HT3, sin experiencia previa de NV
QMT de <b>bajo</b> nivel emetógeno	con un esquema de premedicación de triple terapia con aprepitant o de doble terapia con antagonista-5HT3, sin experiencia previa de NV
QMT de <b>mínimo</b> nivel emetógeno	con algún tipo de premedicación sin experiencia previa de náuseas y vómitos

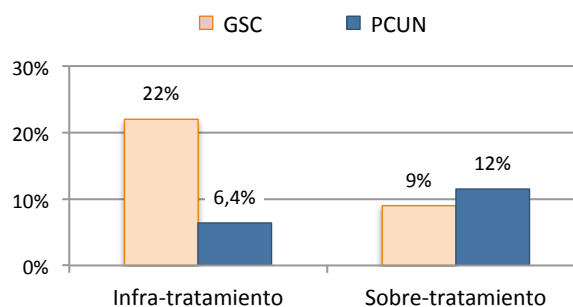
Según estos criterios diez pacientes en total (6,4%) estuvieron infratratados y 18 sobret ratados (11,5%). En la Tabla 5.89 se muestran los datos de **incumplimiento de la PCUN** por infra o sobret ratamiento según el nivel emetógeno del esquema. El sobret ratamiento afecta fundamentalmente a los pacientes con QMT de bajo-mínimo NE con diferencias estadísticamente significativas respecto al resto ( $p > 0,001$ ).



**Tabla 5.89. Incumplimiento de la PCUN según NE del esquema**

Nivel emetógeno	Alto (n 27)	Moderado (n 93)	Bajo (n 31)	Mínimo (n 6)	Total (n 157)
Infratratamiento	0	7 (7,5%)	3 (9,7%)	0	10 (6,4%)
Sobret ratamiento	1 (3,7%)	3 (3,2%)	11 (35,5%)	3 (50%)	18 (11,5%)

En resumen, el infratratamiento fue de cierta entidad según las GSC y casi mínimo respecto a la PCUN. En cuanto al sobret ratamiento no había apenas diferencias (Figura 5.36).

**Figura 5.36. Incumplimiento de GSC y PCUN por infra/sobret ratamiento**

Se analizó si los pacientes infratratados mostraban diferencias de repuesta emética y si los sobret ratados tenían un peor perfil de efectos adversos.

### **Infratratamiento**

**Según las GSC** fueron en total 35 pacientes. Catorce de ellos (un 40%) presentaron **emesis**. El porcentaje era mayor que en los NO infratratados (25%) pero no se llegó a alcanzar significación estadística (OR 2,04;  $p=0,077$ ; IC 0,93-4,51).

En cambio el riesgo de presentar **fallo de tratamiento** se multiplicaba por 3,54 en estos pacientes ( $p=0,006$ ; IC 1,43-8,74) (Figura 5.37).

**Según la profilaxis CUN** sólo fueron 10 pacientes y no se pudo demostrar que existieran diferencias estadísticamente significativas, ni en cuanto a la **emesis**, ni en cuanto al **fallo de tratamiento** (Figura 5.38).

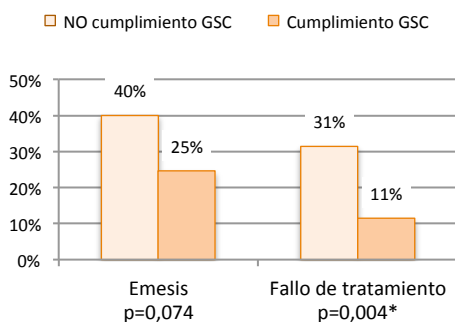


Figura 5.37. Datos de respuesta emética en pacientes infratratados según GSC

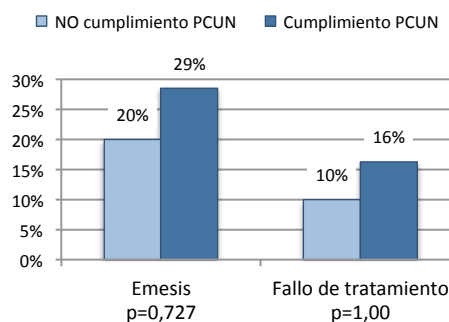


Figura 5.38. Datos de respuesta emética en pacientes infratratados según PCUN

### Sobret ratamiento

Según las GSC fueron 14 pacientes y no se encontró que tuvieran más efectos adversos que el resto de pacientes.

Según la PCUN fueron 18 pacientes y tampoco presentaron toxicidad mayor.

Por otro lado parecía interesante comprobar si alguno de los pacientes sobret ratados presentaban **factores de riesgo** que pudieron influir en el clínico a la hora de seleccionar el esquema de premedicación. En concreto, se consideraron factores de riesgo ampliamente aceptados el **sexo femenino** y una **edad ≤ 50 años**. No se consideró el **consumo de alcohol** porque, aunque es un factor de riesgo, en general aceptado, el punto de corte no está claramente establecido y parece improbable que haya sido valorado por el clínico con el mismo criterio en todos los pacientes, lo que limitaría la objetividad de los resultados.

La disminución de pacientes sobret ratados al tener en cuenta estos factores de riesgo, se muestra en las Tablas 5.90 y 5.91, según se trate de incumplimiento de las GSC o de la PCUN respectivamente:

**Tabla 5.90. Incumplimiento por sobret ratamiento según GSC – Factores de riesgo**

Nivel emetógeno	Alto	Moderado	Bajo	Mínimo	Total
Sobret ratamiento	0	1	11	3	14 (8,9%)
Sexo = mujer	0	0	9	2	11 (7,0%)
Edad ≤50 años	0	0	6	0	6 (3,8%)
<b>Ambos factores</b>	0	0	3	0	3 (1,9%)

**Tabla 5.91. Incumplimiento por sobretratamiento según PCUN – Factores de riesgo**

Nivel emetógeno	Alto	Moderado	Bajo	Mínimo	Total
Sobretratamiento	1	3	11	3	18 (11,5%)
Sexo = mujer	1	1	9	2	13 (8,3%)
Edad ≤50 años	0	0	3	0	3 (1,9%)
<b>Ambos factores</b>	0	0	3	0	3 (1,9%)

En ambos casos al considerar el sexo y la edad simultáneamente los porcentajes se hacen mínimos (1,9%).



## **6. Discusión**

---



## 6. Discusión

---

Antes de proceder a la discusión de los resultados y debido a la repercusión sobre los mismos, se hace necesario realizar unas reflexiones sobre los instrumentos de medida.

### 6.1. Instrumentos de medida

La facilidad de respuesta del **cuestionario MAT** justifica su empleo en la práctica asistencial, con los dos cambios realizados y explicados en el capítulo de pacientes, material y métodos.

Algunos pacientes al cumplimentarlo confundieron el grado de náuseas con el número de episodios de náusea: conviene tenerlo en cuenta a la hora de explicar el modo de rellenarlo.

Tiene la limitación de medir los síntomas en fase tardía de forma global, sin especificar número de vómitos por día, o momento de inicio y fin de los síntomas. Pero es una herramienta sencilla, validada para su empleo en la práctica clínica, que constituye una propuesta interesante de la MASCC para unificar criterios de medida y a efectos de comparación de resultados.

Respecto al **cuestionario FLIE** empleado para medir la calidad de vida, es claramente difícil de cumplimentar, a pesar de las medidas introducidas para tratar de simplificarlo.

La dificultad radica, en parte, en que los pacientes deben rellenarlo después de cumplimentar el cuestionario MAT, que mide las náuseas mediante una escala de puntuación numérica de 0 a 10. El 10 se corresponde con la máxima intensidad posible. El FLIE emplea en cambio una escala numerada del 1 al 7 en la que los valores más altos se corresponden a un impacto menor.

Por este motivo y aunque es una escala validada y cada vez más frecuentemente empleada, se sugiere como propuesta interesante, la posibilidad de transformarla en una escala de puntuación numérica de 0 a 10. La puntuación más alta debería asociarse a la máxima intensidad de modo que las puntuaciones más altas reflejen un mayor impacto. Se conseguiría así unificar criterios

en el uso de las herramientas de medida de síntomas subjetivos tal y como recomienda Wood et al. (2011) en su revisión sobre instrumentos de medida.

## 6.2. Descriptiva de los pacientes

Para la discusión de los resultados es preciso confirmar la representatividad e idoneidad de la muestra de pacientes reclutados. Por ello, antes de proceder a la discusión principal sobre los datos de emesis, se analizarán las variables demográficas, antropométricas y clínicas, las relacionadas con el tratamiento de QMT y las características de la premedicación administrada.

### 6.2.1. Variables demográficas y antropométricas

Los esquemas de quimioterapia recogidos en este trabajo incluyen hasta 50 combinaciones diferentes, por lo que representan una amplia gama de la rutina asistencial. Se trata de combinaciones de todos los niveles emetógenos, aunque del nivel mínimo la muestra es pequeña (sólo 6).

Los pacientes forman también una muestra representativa de la población a estudio, sin observarse valores anómalos o posibles sesgos en atención a sus características demográficas o antropométricas.

El porcentaje de **mujeres** es ligeramente superior al de varones (57% vs 43%) en concordancia con los datos de otros trabajos realizados en el contexto de la práctica clínica (Cohen et al., 2007; Haiderali et al. 2011; Fernández-Ortega et al., 2012; Hilarius et al., 2012). La diferencia en éstos es todavía más acentuada. La población analizada por Cohen et al. (2007) incluye un 82% de mujeres. Otros autores, que restringen su investigación a esquemas de QMT de alto-moderado NE, describen porcentajes del 68% (Haiderali et al., 2011) y 69% (Hilarius et al., 2012) para el sexo femenino. Fernández-Ortega et al. (2012) en un trabajo realizado en nuestro país anotan un porcentaje del 70%.

Puesto que la incidencia, prevalencia o mortalidad de tumores es más alta en varones que en mujeres estas diferencias parecen estar relacionadas con el empleo de quimioterapia. En los varones el tumor más diagnosticado y prevalente es el cáncer de próstata, candidato con frecuencia a tratamiento quirúrgico u hormonal, antes que quimioterápico. En las mujeres, el tumor más diagnosticado y prevalente es el cáncer de mama y éste frecuentemente se trata de inicio con quimioterapia. Más aún, los esquemas terapéuticos empleados en esta patología suelen ser de alto-moderado nivel emetógeno.

Respecto a la **edad**, la media es similar a la reflejada en los trabajos mencionados anteriormente. El número de pacientes menores de 40 años es mínimo (3,8%) y muy inferior al señalado por Fernández-Ortega (18,8%).



La distribución de la **edad en función del sexo** no es homogénea y la edad media de las mujeres es significativamente inferior a la de los varones (57 frente a 64 años;  $p=0,0001$ ). De hecho las mujeres constituyen el 90% de los pacientes menores de 50 años. Estas diferencias son significativas en todas las franjas de edad analizadas: hasta 49 años; de 50 a 64 años; a partir de los 65 años. Los trabajos publicados no recogen esta información, por lo que no es posible establecer comparaciones, pero es importante tenerlo en cuenta en la interpretación de los resultados puesto que muchos autores refieren menor incidencia de emesis en pacientes mayores (Dranitsaris et al., 2009; Hesketh et al., 2010; Roscoe et al., 2010).

Respecto al **índice de masa corporal** el porcentaje de pacientes con valores por encima de la normalidad (30% sobrepeso y 19% obesidad) es similar al notificado por Davidson et al. (2012) y equivalente al de la población española según los últimos datos disponibles del INE (2011-2012). Los pacientes con obesidad reciben más frecuentemente dosis reducidas de QMT; pero al mismo tiempo las dosis/kg de los antieméticos son menores que las de los NO obesos: 0,088 mg/kg vs 0,124 mg/kg,  $p<0,0001$  para ondansetrón; 0,199 mg/kg vs 0,303 mg/kg,  $p<0,0001$  para dexametasona. Lo cierto es que no se han observado diferencias de respuesta emética en función del IMC.

### 6.2.2. Variables clínicas

La mayoría de los trabajos recogen las variables clínicas únicamente como características descriptivas y, en ocasiones, para comprobar que los grupos de comparación son homogéneos. En otros casos, analizan su papel como factores de riesgo para la emesis pero estos estudios, en general, incluyen un número limitado de variables. Parte del interés del presente trabajo está precisamente en el estudio simultáneo de un amplio abanico de variables, que permite identificar factores de confusión.

El **diagnóstico** más frecuente es el cáncer de mama (27%) como en la mayoría de trabajos que recogen la práctica clínica (Cohen et al., 2007; Haiderali et al. 2011; Fernández-Ortega et al., 2012; Hilarius et al., 2012), aunque en éstos los porcentajes son todavía mayores (44-55%). Estas diferencias podrían estar relacionadas con la exclusión en la presente serie de tumores hematológicos.

La distribución por **estadios** no siempre está recogida en los trabajos. La elevada proporción de pacientes en estadio III-IV (74%) frente a otras series (51% en Cohen et al., 2007; 51% en Dranitsaris et al., 2009) parece relacionada con las características del centro hospitalario. Sin embargo no ha demostrado ser un factor significativo respecto a la emesis y parecen más interesantes, en este sentido, la intención del tratamiento, el ECOG o el diagnóstico. De hecho, algunos autores detallan sólo estas variables, (Hilarius et al., 2012).

El **estado general** frecuentemente se emplea como criterio de inclusión, restringiendo el reclutamiento a pacientes con **ECOG 0-1** (Haiderali et al., 2011). Esto constituye una limitación para comprobar su repercusión sobre la emesis. La presencia de hasta un 15% de pacientes con **ECOG $\geq$ 2** en la presente serie ha permitido comprobar que el estado general ejerce un papel importante en la presentación de náuseas y/o vómitos, llegando incluso a impactar en la calidad de vida.

Un 38% de los pacientes presentan alguna **comorbilidad**; en general sólo una (91%) y raramente (2%) más de 2. Las más frecuentes son la **diabetes** y la **hipertensión**, que presentan mayores incidencias que en la población general (13% vs 7% y 27% vs 18,5% respectivamente) en consonancia con la evidencia disponible (Giovannucci et al., 2010; Fraeman et al., 2013). Esto confirma de algún modo la representatividad de la muestra. La mayoría de los trabajos que recogen las comorbilidades lo hacen con objeto de asegurar una correcta distribución entre los grupos de comparación. Balu et al. (2011) emplean para ello el *Charlson Comorbidity Index* (CCI), desarrollado para el cálculo del riesgo de mortalidad. No parece sin embargo un parámetro adecuado en la presente investigación, en la que el número comorbilidades para un mismo paciente es mínimo. Por su parte Dranitsaris et al. (2009) recogen únicamente la presencia o ausencia de **comorbilidad**. En nuestro caso, ni el número de comorbilidades, ni su presencia o ausencia, han demostrado ser relevantes respecto a la emesis, a excepción de la hipertensión.

Respecto a las **expectativas** de los pacientes a experimentar emesis (a partir de ahora las mencionaremos únicamente como expectativas) existen diferencias con otros trabajos, sobre todo en aquellos que restringen la selección a pacientes *naïve* (Boechl-Daum et al., 2006; Ballatori et al., 2007, Haiderali et al., 2011; Hilarius et al., 2012). Esto es lógico si tenemos en cuenta la estrecha relación que guardan con la **experiencia previa de NVIQ** (Tabla 6.1).

**Tabla 6.1. Relación Expectativas – Antecedentes de NVIQ**

Expectativas	NO NVIQ previamente	NVIQ previamente	Total
1-casi seguro de que no	65 (84%)	12 (16%)	77
2- es improbable	6 (30%)	14 (70%)	20
3- tengo alguna probabilidad	4 (21%)	15 (79%)	19
4- probablemente	1 (20%)	4 (80%)	5
5- casi seguro que sí	0 (0%)	4 (100%)	4

Los pacientes con expectativas  $\geq$ 3 tienen un riesgo casi 13 veces mayor de desarrollar emesis (OR 12,7;  $p < 0,001$ ), lo que confirma los hallazgos de Montgomery et al. (2003) que, dando por sentado el papel propiciatorio de las expectativas, profundizan en los factores que las originan. Analizan para ello el estrés emocional y la experiencia previa de NVIQ y comprueban que, aunque

inicialmente el nivel de estrés es importante, una vez que aparecen los síntomas es la experiencia previa de NVIQ la que determina las expectativas de los pacientes.

Hofman et al. (2004) encuentran diferencias en la expectativas en función del **sexo** y la **edad**. En su trabajo emplean una escala tipo Likert de 5 niveles semejante a la nuestra, para 12 síntomas diferentes, entre ellos las náuseas. La mujeres tienen expectativas más altas y los mayores de 60 años más bajas. En nuestra serie no se ven las diferencias en función del sexo pero sí con la edad: los mayores de 60 años tienen expectativas  $\geq 3$  con menos frecuencia que el resto (20% vs 34%;  $p=0,037$ ). De hecho, conforme aumenta la edad disminuye ligeramente el riesgo de presentar expectativas  $\geq 3$  (OR 0,96;  $p=0,022$ ; IC 0,93-0,99). Hofman et al. (2004) aducen razones de tipo cognitivo y sensorial para explicarlo, sin considerarlas concluyentes. En nuestro trabajo, sería probablemente la experiencia previa de NV, antes mencionada, la responsable de las diferencias por edad, puesto que los pacientes mayores han presentado una incidencia de emesis menor.

Por otro lado, según los datos de la presente investigación, las expectativas se relacionan también con las **NV por alimentos** y los pacientes que refieren sintomatología emética asociada a algunos alimentos tienen en general expectativas por encima de 3 (OR 7,72;  $p=0,009$ ).

Finalmente se han relacionado también con otras variables psicológicas o subjetivas de los pacientes tales como la susceptibilidad individual, el nivel de ansiedad-depresión o el insomnio previo al ciclo de QMT. Los pacientes que se consideran **más susceptibles** que otros para la emesis, tienen con más frecuencia expectativas  $\geq 3$  (OR 2,22;  $p=0,025$ ). Lo mismo ocurre con los pacientes con **HAD patológico** (OR 5,16;  $p=0,004$ ) o con **insomnio** la noche previa al ciclo de tratamiento (OR 2,70;  $p=0,015$ ).

La **susceptibilidad** a su vez se relaciona con las **NV por alimentos** ( $p<0,001$ ) y con la **cinetosis** ( $p=0,025$ ). Curiosamente no se ha asociado a los antecedentes de NV por embarazo. En la muestra estudiada el número de pacientes que afirman considerarse más susceptibles a experimentar emesis es muy bajo, de únicamente 8 enfermos.

Es interesante señalar la interrelación de todos estos factores, ya que, si la recogida de variables no es extensa y/o sólo se analizan aspectos puntuales, puede parecer que ciertos factores presentan por sí mismos una asociación clara con la emesis. Sin embargo, si se amplía el número de factores y se analizan conjuntamente, como se ha hecho en este trabajo, se puede observar la influencia real de cada uno ajustado por el resto y apreciar el grado de vinculación entre ellos.

De los datos obtenidos se deduce que, de todos los factores estudiados, las **expectativas** son las más interesantes para la valoración de la emesis puesto que se relacionan con la mayor parte de los factores psicológicos valorados. Además se ha podido establecer un punto de corte ( $\geq 3$ ) a partir del cual su interés como factor de riesgo es indiscutible. Dicho punto de corte afecta a un número de pacientes mayor que el que se asocia a “más” susceptibilidad para la emesis o a las NV por alimentos, lo que hace pensar que es más sensible.

Sin embargo, no existe, una medida uniforme para su registro. En el presente trabajo se ha utilizado una escala de cinco niveles similar a la de Hofman et al. (2004). El valor medio encontrado es algo inferior (1,75 vs 2,95) al recogido por estos autores, pero desde 2004 se han hecho avances en la terapia antiemética que justificarían unas menores expectativas. Otros autores, como Roscoe et al. (2010) e Hilarius et al. (2012), emplean escalas tipo Likert pero de 6 y 4 niveles respectivamente, lo que dificulta la comparación de resultados.

Algo parecido ocurre en la valoración del **nivel de ansiedad-depresión** ya que los trabajos utilizan diferentes herramientas de medida. La escala HAD ha demostrado validez para detectar ansiedad y depresión en población oncológica española al compararse con otras más específicas (López-Roig et al., 2000) y es más sencilla de cumplimentar que éstas. Por ello fue la herramienta elegida. Un 9,5% de los pacientes presentan **HAD patológico** (HAD>20) y un 21% **dudoso-patológico** (HAD>15). Si tenemos en cuenta los índices de ansiedad y depresión típicos de pacientes con cáncer, podemos concluir que la categoría “patológica” es poco sensible y sería más adecuado considerar también a los pacientes con HAD dudoso para el análisis de su influencia.

Respecto al **consumo de alcohol** las primeras evidencias sobre su influencia en las NVIQ son de los años 80 (Sullivan, Leyden & Bell, 1983). Sin embargo el registro de su consumo no es uniforme. Todos los autores coinciden en señalar una categoría de “no consumidores” habituales. Respecto al resto las opciones son variadas: 4, 5, 7 o 10 unidades/semana (Roila et al., 1991; Dranitsaris et al., 2009; Hesketh et al., 2010; Warr et al., 2011). Todos los autores especifican cómo han recogido esta información, pero es difícil un registro objetivo puesto que las unidades/semana no definen adecuadamente el consumo en gramos, si tenemos en cuenta las diferencias entre bebidas de alta y baja graduación.

Las **horas de sueño** la noche previa al ciclo de tratamiento (media de 6,56 horas) son similares a las que notifican Dranitsaris et al. (2009) en su interesante trabajo sobre factores de riesgo. Otros autores (Molassiotis, Stamataki & Kontopantelis, 2013) analizan esta variable por tramos (<5h, 5-7h, 8-9h, >10 h). En el presente trabajo se ha estudiado exclusivamente su influencia cuando eran indicadoras de insomnio, tal y como se definió en el capítulo de pacientes, material y métodos.

Respecto a las **otras patologías relacionadas con la emesis** se señalan únicamente para descartar que las NV post-tratamiento tengan un origen distinto a la QMT, sin pretender establecer comparaciones. Frecuentemente la presencia de dichas patologías es criterio de exclusión en los trabajos. En la presente investigación hay 3 pacientes cuyas características impiden establecer una relación directa entre emesis y QMT, ya que dos de ellos presentaban afectación del SNC y el tercero tuvo una obstrucción gastrointestinal, que requirió cirugía de *bypass* pocos días después de recibir el ciclo de tratamiento estudiado.

En cuanto al **reflujo gastroesofágico**, que es una de las patologías relacionadas con la emesis más prevalente en la presente serie, no ha demostrado estar vinculado a ella. Se ha postulado que el reflujo podría interferir en la percepción de los síntomas eméticos por parte de los pacientes y por ello las guías de la NCCN contemplan la asociación de antiulcerosos a los esquemas de profilaxis. La mayoría de los pacientes de la serie han recibido de hecho ranitidina o pantoprazol junto al tratamiento antiemético.

### 6.2.3. Variables de tratamiento

- Variables generales

La distribución de esquemas de quimioterapia entre los años 2.012 y 2.013, así como las características relacionadas con el momento de inicio del tratamiento o el día de la semana, no presentan más variabilidad que la derivada de la práctica clínica.

Los **esquemas** responden adecuadamente a los diagnósticos de los pacientes y ofertan una muestra de todos los niveles emetógenos. El 80% de los esquemas incluyen más de un fármaco, según uno de los principios generales del tratamiento antineoplásico (su empleo en politerapia) y en consonancia con lo encontrado en la mayoría de los estudios. Destaca la ausencia de Metotrexato y Vinorelbina respecto a otras series (Glaus et al., 2004) pero es acorde con la exclusión de tumores hematológicos y la obsolescencia del esquema CMF en tumores de mama. Hay que destacar la irrupción de los anticuerpos monoclonales, presentes hasta en un 20% de los esquemas, y la presencia de un 15% de citostáticos orales, que no se mencionan en otras series, pero que reflejan la evolución experimentada en el tratamiento antineoplásico.

Los estudios con antieméticos emplean frecuentemente como criterio de inclusión la administración de un determinado citostático (por ej. **cisplatino**) o de esquemas de QMT de **moderado-alto** nivel emetógeno (Grunberg et al., 2004; Haiderali et al., 2011). A veces distinguen la QMT en función de la presencia o no de **antraciclinas o platinos** (Dranitsaris et al., 2009; Petrella et al., 2009).

Los trabajos de Cohen et al. (2007), Molassiotis et al. (2008) o Hilarius et al. (2011), más centrados en la práctica clínica que en la investigación con antieméticos, son los que más se aproximan, en cuanto a esquemas de QMT, a la presente investigación con múltiples combinaciones de fármacos en una distribución muy variable.

El porcentaje de pacientes *naïve* (19%) es marcadamente inferior al de otros trabajos. Algunos autores, como Dranitsaris et al. (2009) recogen porcentajes del 88-89% y otros, como se ha mencionado anteriormente, incluyen sólo este tipo de pacientes (Bloechl-Daum et al., 2006; Haiderali et al., 2011, Hilarius et al., 2012). Sin embargo, si se tenemos en cuenta la evidencia disponible sobre la disminución de la protección antiemética a lo largo de los ciclos (De Wit et al., 1998), parece lógico pensar que es necesario incluir todo tipo de pacientes, si queremos obtener resultados más ajustados a la práctica clínica.

La ausencia de restricción a pacientes *naïve* establece también diferencias respecto al **número de ciclo** analizado. Algunos autores recogen los resultados de 3-4 ciclos consecutivos (Booth et al., 2007; Molassiotis et al., 2008; Hilarius et al., 2012). Otros comparan el primer ciclo vs “segundo/más” con un reparto del 50% entre ambas categorías (Ballatori et al., 2007). Dranitsaris et al. (2009) recogen una media de 3 (1-6) y establecen dos categorías (más de 3 ciclos vs 1-2) para el análisis por regresión logística. En la presente investigación la media ha sido de 4 (1-49; mediana de 3) pero en pacientes distintos (sin tratarse de ciclos consecutivos para un mismo paciente).

En cuanto al **nivel emetógeno** los varones han recibido más frecuentemente esquemas de NE 3-4 (85% vs 70%;  $p=0,028$ ). Esto se debe a que muchos de los esquemas de nivel emetógeno menor corresponden a tratamientos para el cáncer de mama con trastuzumab o docetaxel. Al restringir el análisis a los esquemas de nivel 3-4, la distribución de pacientes en función del sexo se hace prácticamente idéntica: 57 varones - 63 mujeres, lo que permite ratificar que la ausencia de diferencias por sexo no está relacionada con el NE de los esquemas.

En lo relativo a la **intención del tratamiento**, a diferencia de otras series se incluye una categoría de “mantenimiento” que puede tener carácter paliativo (por ej. bevacizumab en pacientes con estadio IV) o adyuvante (por ej. trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo). Los pacientes pertenecientes esta categoría reciben fundamentalmente anticuerpos monoclonales de mínimo-bajo NE y conviene tenerlo en cuenta en la interpretación de los resultados.

Por otro lado es importante señalar que la distribución del NE y otras características de los pacientes –como la edad, el ECOG, los antecedentes de NVIQ, las expectativas para la emesis o el nivel de ansiedad-depresión– en función de

la intención del tratamiento es homogénea entre los esquemas neoadyuvante y adyuvante.

- Esquemas de quimioterapia

No hay nada reseñable respecto a los antineoplásicos más empleados, las  **dosis**  utilizadas o sus pautas de combinación. Únicamente hay que señalar que la gran cantidad de esquemas empleados hace que el tamaño muestral para cada uno de ellos sea pequeño, con la limitación que esto supone para la significación estadística.

Las  **velocidades y tiempos de infusión**  son muy uniformes para cada citostático, sin una variabilidad que pueda conducir a modificaciones en la respuesta. Únicamente en algunos esquemas de quimio-radioterapia se encuentran oscilaciones importantes de la velocidad. Es el caso, por ejemplo, del cisplatino que se administra en un tiempo de infusión constante de 1 hora y su velocidad de administración oscila de 50-78 mg/h en los esquemas de RQMT a 100-150 mg/h en el resto de los casos.

En cuanto a los  **antineoplásicos**  de administración  **oral** , en las series publicadas en el contexto de la práctica clínica no se menciona su presencia, pero sí existen trabajos de investigación centrados en ellos (por ej. Rozzi et al., 2011 con Temozolomida). Un 15% de los esquemas aquí analizados incluyen algún tipo de citostático oral. En algunos casos el NE del esquema viene determinado precisamente por el fármaco de administración oral (por ej. Bevacizumab-Ciclofosfamida). De todos los antineoplásicos orales utilizados en la presente serie, sólo la ciclofosfamida se ha considerado de nivel superior a 2 de acuerdo con la clasificación de Grunberg et al. (2011).

- Medicación profiláctica

Las combinaciones de antieméticos son acordes a las de otros trabajos realizados en el contexto de la práctica clínica, tanto en la fase aguda como en la fase tardía, con las variaciones propias de la evidencia disponible en cada momento. Sólo Hilarius et al. (2012) incluyen una categoría con aprepitant. El resto llevaron a cabo el reclutamiento antes de la inclusión de éste en la Guías (Cohen et al., 2007; Fernández-Ortega et al., 2012) o en países donde su comercialización fue posterior (Dranitsaris et al., 2009; Petrella et al., 2009).

El 98% de los pacientes con esquemas de NE>1 reciben premedicación antiemética lo que permite decir que la  **percepción del riesgo**  en fase aguda por parte del profesional sanitario es adecuada. Por el contrario, en la fase tardía sólo el 78% de los pacientes con QMT de moderado-alto NE mantienen esquemas profilácticos. Ya Grunberg et al. (2004) habían alertado de la subestimación del riesgo de emesis por parte de médicos y enfermeras sobre todo

en la fase tardía. Probablemente este hecho sea consecuencia de la ausencia de seguimiento del paciente una vez que abandona el hospital.

Desgraciadamente el tamaño muestral de los grupos de premedicación no ha permitido sacar conclusiones sobre la eficacia de cada uno de ellos. Lo que sí se ha podido comprobar es que existen diferencias en la profilaxis según el nivel emetógeno de la QMT, de modo que los pacientes con esquemas de alto-moderado NE, reciben más frecuentemente la asociación de **AR-5HT3** con **corticoide** (Tabla 5.15; pág. 88). Esto es congruente con el protocolo de premedicación de la institución y con las recomendaciones de las guías. De hecho, desde los años 90, es la combinación aceptada como estándar de tratamiento en la **fase aguda** (Roila et al., 1991; Hesketh et al., 1994). Más tarde, se demostró el beneficio de añadir aprepitant como profilaxis de la QAE (Hesketh et al., 2003; Poli-Bigelli et al., 2003) y las guías de ASCO recogen ya esa recomendación desde 2006 (Kris et al.).

También existen diferencias según el NE en los esquemas de profilaxis post-tratamiento (Tabla 5.17; pág. 90) habiéndose empleado la combinación **corticoide+AR-5HT3** con más frecuencia para la QAE y la asociación **corticoide+metoclopramida** para la QMT moderadamente emetógena (QME). No es posible establecer si esta circunstancia es la responsable de la ausencia de diferencias de respuesta emética entre los grupos de profilaxis post-tratamiento.

El **aprepitant** no se ha incluido de forma general en los esquemas de QAE puesto que las recomendaciones de la institución aconsejaban restringir su empleo a casos refractarios al tratamiento convencional. Esto explica su limitada presencia en este trabajo y hace imposible valorar objetivamente su papel en el tratamiento antiemético de la población a estudio.

La resistencia al empleo de **aprepitant** radica fundamentalmente en su complejo comportamiento a nivel hepático: es sustrato, inductor e inhibidor del CYP3A4, con predominio de uno u otro efecto según el momento desde su administración. Es también inductor del CYP2C9 y de la glucuronización. A las dosis empleadas junto a QMT su efecto inductor sobre CYP3A4 se considera de magnitud “moderada”. Realmente la información disponible es confusa y en ocasiones contradictoria, lo que dificulta enormemente su extrapolación a la clínica, tanto más cuánto que se desconoce el efecto directo sobre los muchos de los citostáticos de metabolismo hepático.

Tampoco se ha seguido la recomendación de añadir **palonosetrón** antes de la QME, ya que se incluyó en el formulario también con carácter restrictivo, limitando su empleo para pacientes refractarios. En realidad se trata de un criterio reciente recogido en las guías desde 2010 y la evidencia de su superioridad respecto a otros antagonistas-5HT3 es limitada (Billio A, Morello E & Clarke MJ, 2010). Recientemente se ha publicado una revisión que cuestiona su mayor



eficacia y alerta sobre la desproporción del coste económico asociado (Yeh et al., 2014).

El elevado empleo de **ondansetrón** viene marcado por ser el antagonista-5HT3 incluido en el protocolo de premedicación establecido en la institución para la fase aguda. No existen otros AR-5HT3 en el formulario, a excepción del palonosetrón de uso restringido.

El empleo de los **corticoides** como principal fármaco antiemético en fase tardía se ajusta a la evidencia disponible (Grunberg SM, 2007). La selección de **dexametasona** por encima de metilprednisolona responde a una mayor experiencia con este fármaco en la profilaxis de las NVIQ (Gralla et al., 1999). No se han encontrado diferencias de respuesta según el corticoide empleado.

La combinación de **dexametasona** con **metoclopramida** para la fase tardía es una asociación establecida (Kris et al., 1987) y recogida como válida hasta hace muy poco (Kris et al., 2005). Ha desaparecido de las guías tras la inclusión de aprepitant en los esquemas de profilaxis. Hilarius et al. (2012) de hecho no la recogen como una combinación específica en su trabajo.

Respecto a la **duración de la profilaxis** en la mayoría de los pacientes sigue el patrón esperado de 2-3 días según la evidencia disponible. Al analizar la duración en función del NE de la QMT se comprueba que ha sido teóricamente insuficiente en un 30% de los pacientes con QAE (<3 días) y en un 21% de los pacientes con QME (<2 días). Por tanto la optimización de las pautas de profilaxis en fase tardía presenta un claro margen de mejora. Aunque, si se considera el porcentaje de estos pacientes que llega a presentar síntomas, el beneficio del cumplimiento de la duración teórica afectaría en total a un 13% de los pacientes con QAE y un 4,2% de los pacientes con QME.

Otro fármaco adyuvante ampliamente empleado (71%) ha sido la **dexclorfeniramina**. Los trabajos sobre NVIQ no detallan su uso puesto que no se trata de un antiemético en sentido estricto. Se asocia fundamentalmente a los esquemas de QMT que pueden dar reacciones de tipo alérgico.

Respecto a las dosis de los antieméticos administradas antes del tratamiento podemos decir:

- El **aprepitant** se ha empleado en todos los casos a las dosis recomendadas para prevención de NVIQ en función de su perfil riesgo-beneficio (Chawla et al., 2003). No se esperan por tanto diferencias en razón de la dosis o la pauta de administración.
- El **palonosetrón** se ha utilizado a la dosis establecida de 250 mcg vía intravenosa (Eisenberg et al., 2003; Gralla et al., 2003; Apro 2006), sin que exista una variabilidad que pudiera conducir a diferencias de respuesta. Parece representar bien la

dosis mínima eficaz, con independencia de los parámetros antropométricos de los pacientes. Dosis superiores (750 mcg) no han demostrado beneficio en términos de respuesta emética (Gralla et al., 2003).

- El **ondansetrón** se ha administrado a dosis fija de 8 mg. Varios estudios realizados en el ámbito Europeo demuestran la eficacia de esta dosis como administración única antes de la QMT (Seynaeve et al., 1992; Ruff et al. 1994; IGAR, 1995). En Estados Unidos, en cambio, ha sido frecuente el empleo de dosis mayores (32 mg) hasta que en 2012 la FDA emitió una alerta desaconsejando superar los 16 mg, debido al aumento de riesgo de prolongación del intervalo QT. Algunos autores (Navari et al., 1995) proponen dosis de 0,15 mg/kg. Según este criterio un 90% de los pacientes (108 de 120) habrían estado infradosificados. Las dosis media por kg ha sido menor en los varones que en las mujeres (0,102 vs 0,129;  $p>0,0001$ ) sin que se encuentren por ello diferencias de respuesta emética. Lo mismo ocurre entre los pacientes obesos o con sobrepeso respecto al resto (0,088 vs 0,124;  $p>0,001$ ; 0,107 vs 0,122;  $p=0,0001$  respectivamente). Por tanto una dosis de 8 mg parece suficiente, aunque no se alcance con ella el objetivo de 0,15 mg/kg.
- La **dexametasona** se ha empleado a dosis de 20 mg en la mayoría de los casos. Ha sido la dosis recomendada antes de QAE (Gralla et al., 1999) hasta que se incluyó el aprepitant en los esquemas de profilaxis. Junto a este fármaco se recomienda una reducción a dosis de 12 mg dado el aumento de exposición por interacción a nivel de CYP3A4. Muchos de los pacientes con QMT moderadamente emetógena (57 en total; 65,5%) han recibido también dosis de 20 mg. Probablemente es excesiva y responde, en parte, a la unificación de protocolos de premedicación que se hizo en la institución para los esquemas de alto-moderado NE con objeto de simplificar la prescripción, limitar la variabilidad y consiguientemente disminuir la posibilidad de error. Sin embargo, no hay inconveniente en administrar dosis menores y de hecho un 29% de los pacientes reciben 8-12 mg antes de QME. El empleo de estas dosis más bajas es frecuente en pacientes con mal control glucémico o nerviosismo inducido por corticoides y, por supuesto, en los esquemas de NE 2, con un 57% de pacientes premedicados con dosis bajas (4-12 mg). Las guías recogen un rango de dosis entre 4 y 12 mg para los esquemas de NE 2-3 y dicha variabilidad se refleja también en los resultados de la presente investigación (Tabla 5.13, pág. 87). En todo caso, la dosis de dexametasona no ha demostrado influir en los datos de respuesta emética y tiene más importancia en cuanto al perfil de toxicidad.

Los trabajos realizados en el contexto de la práctica clínica recogen datos muy variables de cumplimiento de las guías clínicas antieméticas oscilando entre el 69,5% y el 96% para la fase aguda, y entre el 47% y el 77,5% para la fase tardía (Ballatori et al., 2007; Cohen et al., 2007). Sin embargo en estos trabajos no se analiza si el cumplimiento permite alcanzar el éxito en el tratamiento.

En este sentido son más interesantes los trabajos de Aapro et al. (2012) y Gilmore et al. (2014) realizados en Europa y Estados Unidos respectivamente. En ambos se demuestra que el cumplimiento de las guías se asocia con

mejores resultados de respuesta emética. Sin embargo, sus porcentajes de éxito global son significativamente menores a los encontrados en este trabajo. Pero la repercusión del cumplimiento de los protocolos de premedicación se comentará al final de la discusión.

- Medicación crónica

El empleo de **benzodiacepinas** ronda el 37% y es más frecuente en mujeres (71%), pacientes con emesis anticipatoria (60%) y pacientes con nivel de ansiedad-depresión dudoso-patológico (57%).

El empleo de **opioides** es frecuente en pacientes en estadio IV aunque no significativamente mayor al de otros estadios. Algunos autores (Cohen et al., 2007) lo consideran criterio de exclusión en los trabajos sobre emesis debido a su poder emetógeno.

### **6.3. Datos de respuesta emética y calidad de vida**

En el capítulo de resultados se ha analizado cada síntoma en función de las características de los pacientes, el tratamiento antineoplásico o la premedicación empleada, con objeto de estudiar en profundidad todos los efectos. Para la discusión de estos datos se ha asumido el siguiente esquema:

#### 6.3.1 Descripción general de la sintomatología emética

- emesis anticipatoria
- incidencia de síntomas globales
- emesis aguda
- emesis tardía
- citostáticos implicados
- otros factores relacionados con la QMT
- vómitos
- náuseas sin vómitos
- náuseas y vómitos

#### 6.3.2. Impacto en la calidad de vida

#### 6.3.3. Efectos adversos relacionados con los antieméticos

### 6.3.1. Descripción general de la sintomatología emética

#### Emesis anticipatoria

La incidencia de **emesis anticipatoria** es pequeña (<10%) y menor a la documentada en series antiguas (18-57%; Kris et al., 2011). Estos datos confirman de algún modo, los hallazgos de Aapro et al. (1994) sobre la disminución de los síntomas anticipatorios conseguida con la mejora de los regímenes antieméticos tras la introducción de los AR-5HT3. Otros estudios no han podido corroborar estos resultados (Morrow et al., 1998b; Roscoe et al., 2000b). Lo cierto es que los síntomas anticipatorios tienen un alto componente psicológico y su incidencia depende en gran medida del nivel de ansiedad de los pacientes o sus expectativas, tal y como se establece en la revisión publicada tras la Conferencia de Consenso de Perugia del año 2009 (Roscoe et al., 2011). Estos factores pueden ser los responsables últimos de las diferencias encontradas.

Los datos de la presente investigación están de acuerdo con estos hallazgos y los pacientes con **HAD patológico** tienen 8,56 veces más posibilidades de tener síntomas anticipatorios ( $p=0,009$ ; IC 1,71-42,79). Si se incluyen en el análisis los pacientes con **HAD dudoso** el riesgo se multiplica por 5,52 ( $p=0,031$ ; IC 1,27-26,02). Asimismo, los pacientes con **expectativas $\geq$ 3** tienen un riesgo 8,14 veces mayor ( $p=0,015$ ; IC 1,51-43,82). La relación con las expectativas apoya su carácter de respuesta condicionada por una experiencia previa negativa (Roscoe et al., 2011).

En cuanto al consumo de benzodiazepinas asociado a la emesis anticipatoria, sólo se ha encontrado en los pacientes con valores patológicos en la escala HAD (3 en total) que las toman como parte de su medicación habitual. El empleo de alprazolam o lorazepam, aunque es una opción clara de tratamiento en esas situaciones (Razavi et al., 1993; Malik et al., 1995), no es la única alternativa y existen otras medidas no farmacológicas.

#### Incidencia de síntomas globales

En cuanto a las **náuseas y/o vómitos** globales, los porcentajes encontrados son menores que los registrados en la mayoría de las series sobre respuesta antiemética en la práctica clínica (54-70%) (Grunberg et al., 2004; Booth et al., 2007, Cohen et al., 2007; Hilarius et al., 2012) pero dichos trabajos incluyen muchos más pacientes tratados con cisplatino o esquema AC (66-85%), de alto poder emetógeno. Si tenemos en cuenta sólo los pacientes que reciben estos fármacos, el porcentaje de emesis asciende hasta el 44%.

Se confirma así, la relación de la emesis con el **nivel emetógeno** de los anti-neoplásicos, siendo los fármacos de nivel 4 los que generan la sintomatología más relevante (Tabla 5.19; pág. 92). La emesis casi se duplica y los vómitos se

multiplican por 4 respecto a la QMT de nivel 3. Las diferencias llegan a ser significativas durante la **fase tardía** ( $p=0,047$  para la emesis;  $p=0,041$  para los vómitos).

La diferencia de respuesta emética entre los esquemas de QAE y QME no está relacionada con la dosis de los antieméticos utilizados, ni con el esquema de premedicación seleccionado, sino con el tipo de citostático y/o sus dosis.

La presentación exclusiva de náuseas (26 pacientes) es mucho más habitual que la aparición aislada de vómitos (2 pacientes) y es más frecuente también que la aparición de ambos síntomas simultáneamente (16 pacientes), independientemente de la fase analizada. Otros autores (Hilarius et al., 2012) encuentran lo mismo.

Los esquemas de alto NE, son los que generan principalmente ambos síntomas a la vez (7 de 27 pacientes; 26%), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,041$ ) respecto a la QME (8 de 93 pacientes; 8,6%). Esto es también congruente con la evidencia disponible (Haiderali et al., 2011) y resulta un hallazgo interesante puesto que, cuando las náuseas y vómitos aparecen al mismo tiempo es más frecuente que impacten en la calidad de vida.

### Emesis aguda

Los síntomas comienzan en las primeras 24 horas en el 48% de los pacientes (Figura 5.6; pág. 95) y prácticamente todos los pacientes con síntomas agudos presentan náuseas y/o vómitos tardíos. La primera evidencia sobre el carácter pronóstico de la fase aguda es de los años 90 (Roila et al., 1991) y ha sido confirmada sistemáticamente en otros estudios (IGAR, 1994; IGAR, 2000; Schnell FM, 2003). Kris et al. lo mencionan como algo aceptado en su revisión de 2005 y así es recogido también por Roila et al. (2011) en su artículo sobre emesis tardía publicado tras la Conferencia de Consenso de Perugia de 2009.

El riesgo de sufrir síntomas tardíos se multiplica por 23 cuando se han experimentado durante la fase aguda. Al considerar cada síntoma por separado la magnitud es algo inferior, presentando un *odds ratio* de 21,00 para las náuseas y de 6,00 para los vómitos.

El modo cómo se han presentado los síntomas en los pacientes del estudio es muy parecido al descrito en los trabajos con cisplatino realizados en la década de los 80. Se observó que la emesis presentaba un patrón bifásico durante la **fase aguda**, con un primer pico entre las 2-12h tras la administración del citostático y un segundo pico a las 18-24h. Los síntomas desaparecían posteriormente, para recomenzar de nuevo en **fase tardía**, sobre todo entre las 48-72h de iniciarse el tratamiento (Kris et al., 1985; 2005).

Desde la década de los 90 el empleo de placebo en los estudios sobre la emesis, se considera éticamente inadecuado (Kris et al., 1996) y por ello, el patrón de síntomas podría verse condicionado por el uso simultáneo de antieméticos. Sin embargo, es interesante comprobar que se mantiene igual al descrito previamente y no sólo para el cisplatino sino para la mayoría de los antineoplásicos (págs. 94-95).

La división entre la fase aguda y tardía ha sido establecida de forma arbitraria a las 24h, pero es posible que la fase tardía comience en realidad entre las 18-24 horas. En cualquier caso, teniendo en cuenta el horario de administración de los tratamientos, se trata de síntomas que aparecen el día siguiente al ciclo de QMT.

### **Emesis tardía**

Pero el control de la emesis en fase aguda, aunque es muy importante, no es suficiente para solucionar el problema global de síntomas, ya que un 53,5% de los pacientes con emesis presentan sólo **síntomas tardíos** y es en esta fase donde aparecen los peores resultados. Lo cierto es que la emesis tardía está menos estudiada por ser menos severa y porque los profesionales sanitarios están menos alerta sobre ella (Kris et al., 2005).

Cuando los síntomas surgen en **fase tardía** el momento de mayor riesgo corresponde a las **48h**, tiempo en torno al cual el 50% de los pacientes comienzan con ellos. Se confirma así lo descrito por Kris et al. (1985) y recogido en las distintas revisiones sobre antiemesis (Hesketh PJ, 2008).

El 93% de los pacientes con síntomas los presentan antes de las 72 horas y es raro un comienzo más tardío. Sin embargo se mantienen más allá de las 120 horas hasta en un 32% de los pacientes.

Según esto, una de las cuestiones que se plantea se refiere al **tiempo de seguimiento**. El cuestionario MAT (Anexo 2) establece un periodo de 5 días. Es el mismo que recogen Kris et al. en su revisión de 2005 y el que se ha empleado en la mayoría de estudios sobre antieméticos. Representa el periodo de mayor riesgo y, si tenemos en cuenta que se ha diseñado para emplear de forma rutinaria y prolongarlo complicaría su cumplimentación, parece lógico que se haya establecido así.

Sin embargo parece insuficiente una vez que los pacientes comienzan con síntomas y en estos casos sería razonable plantearse un tiempo de observación más prolongado. De hecho, algunos de los trabajos realizados en el contexto de la práctica clínica así lo hacen: Cohen et al. (2007) siguen a sus pacientes durante 8 días; Hilarius et al. (2012) durante 7 días. Molassiotis et al. (2008) no concretan el tiempo de seguimiento pero anotan que los pacientes que

reciben QAE presentan síntomas durante más de 6 días y los que reciben QME durante más de 10 días. En definitiva se sugiere un periodo mínimo de observación de al menos 7 días en pacientes con síntomas.

Otra opción razonable sería ampliar el tiempo de seguimiento en **pacientes seleccionados**. Según los datos de la presente investigación, la duración de los síntomas es particularmente larga en los pacientes que presentan altas expectativas, mal estado general o antecedentes de NVIQ. En ellos se podría plantear una vigilancia más prolongada.

Por último, se podría establecer un mayor tiempo de seguimiento según los **antineoplásicos** administrados. Tradicionalmente se han asociado a la emesis tardía fármacos como el cisplatino y carboplatino, las antraciclinas y las mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida e ifosfamida). En la presente serie se ha podido corroborar el papel del **cisplatino** y de las antraciclinas –éstas sobre todo en asociación con ciclofosfamida (**esquema AC**) –. En estos pacientes la persistencia de los síntomas más allá del quinto día es frecuente (2 de 6; 33% en ambos casos). Respecto al **carboplatino** (n 30), aunque no se ha asociado de manera estadísticamente significativa a los síntomas eméticos, sí se ha podido comprobar que cuando genera síntomas, éstos son de larga duración. De los 6 pacientes con NV por este fármaco, tres mantienen los síntomas más allá de las 120 horas. Es decir el 50% de los pacientes con NV por carboplatino presentan síntomas prolongados. También, sería preciso considerar un mayor tiempo de seguimiento en el caso del **irinotecan**, cuyos síntomas permanecen más allá del quinto día de seguimiento en un 27% de los pacientes (3 de 11). En resumen, según los resultados del presente trabajo, se confirma la asociación a la **emesis tardía** del cisplatino, el esquema AC o el carboplatino y se sugiere añadir el irinotecan al listado de antineoplásicos relacionados con ella. Para estos citostáticos sería recomendable un tiempo de seguimiento más largo.

La ampliación del tiempo de seguimiento no es un problema en el caso del MAT, puesto que se demostró su validez en periodos más prolongados, de una, dos o tres semanas tras el ciclo de QMT (Molassiotis et al., 2007). El cuestionario FLIE en cambio, no está validado para emplear más allá del 5º día de seguimiento.

### Citostáticos implicados

Los citostáticos de **alto poder emetógeno** son, como es lógico, los más vinculados a los síntomas eméticos. Hay que destacar sin embargo, el papel del **irinotecan**, que siendo un fármaco tradicionalmente considerado de moderado nivel emetógeno, tiene un comportamiento respecto a la emesis más parecido al de la QAE. Todo esto puede verse fácilmente en la Tabla 6.2.

que resume la sintomatología emética generada por cisplatino, esquema AC o irinotecan, junto a la de los principales niveles emetógenos.

**Tabla 6.2. Presentación de EMESIS según citostáticos y según NE alto-moderado**

	Cisplatino (n 16)	Esquema AC (n 11)	Irinotecan (n 24)	NE alto (n 27)	NE moderado (n 93)
Emesis FA	6,25%*	45,5%	37,5%	22%	14%
Emesis FT	37,5%*	55%	46%	44%	25%
Emesis PG	37,5%*	55%	46%	44%	26%

**Presentación de VÓMITOS según citostáticos y según NE alto-moderado**

	Cisplatino (n 16)	Esquema AC (n 11)	Irinotecan (n 24)	NE alto (n 27)	NE moderado (n 93)
Vómitos FA	6,25%	18%	12,5%	11%	3,2%
Vómitos FT	31%	18%	25%	26%	8,6%
Vómitos PG	31%	36%	25%	33%	8,6%

FA: fase aguda; FT: fase tardía; PG: Periodo Global (0-120h)

\*El cisplatino a dosis  $\geq 50 \text{ mg/m}^2$  genera emesis en el 10% de los pacientes durante la FA y en el 50% de los pacientes durante la FT o el PG

El cisplatino y el esquema AC constituyen la categoría de alto NE. El irinotecan forma parte del 26% de los tratamientos de moderado nivel emetógeno (24 de 93). Si lo retiramos de esta categoría para la obtención de resultados se comprueba que el porcentaje de emesis en el periodo global desciende hasta el 19% y los vómitos prácticamente desaparecen (2,9%).

### 1º Cisplatino

El **cisplatino**, prototipo de fármaco emetógeno, en el análisis univariante (RLS) se ha relacionado únicamente con la aparición de **vómitos** (OR 4,48;  $p=0,014$ ). Al desglosar por fases se ve que el efecto es estadísticamente significativo sólo durante la fase tardía (OR 5,37;  $p=0,007$ ). Su relación con la aparición de síntomas globales no se ha podido demostrar aunque se ve cierta tendencia (OR 2,42;  $p=0,120$  tras RLM junto al esquema AC y el irinotecan).

Es posible que la **dosis** esté jugando un papel importante. De hecho los porcentajes de emesis ascienden desde un 17% (1 de 6) para dosis menores a **50 mg/m<sup>2</sup>** hasta un 50% para dosis  $\geq 50 \text{ mg/m}^2$  (5 de 10). Al hacer la regresión multivariante se confirma la importancia de la dosis de modo que el riesgo asociado al cisplatino supera al del irinotecan al estudiar los síntomas globales (Tabla 6.3) y es máximo y de una magnitud muy superior a cualquier otro antineoplásico en el caso de los vómitos (Tabla 6.4).



**Tabla 6.3. Riesgo de EMESIS asociado Cisplatino  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> tras RLM con los principales antineoplásicos**

	OR	p	IC 95%	
Cisplatino $\geq 50$ mg/m <sup>2</sup>	4,09	0,037*	1,09	15,38
Esquema AC	4,90	0,014*	1,37	17,57
Irinotecan	3,46	0,009*	1,37	8,76

**Tabla 6.4. Riesgo de VÓMITOS asociado Cisplatino  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> tras RLM con los principales antineoplásicos**

	OR	p	IC 95%	
Cisplatino $\geq 50$ mg/m <sup>2</sup>	36,33	<0,001	6,71	196,69
Esquema AC	20,76	<0,001	3,87	111,48
Irinotecan	12,11	0,001	2,77	52,82

El efecto de la dosis estaría relacionado, lógicamente, con la **velocidad de administración**, en consonancia con los hallazgos de Jordan et al. (1985) que encontraron mayor sintomatología cuando la perfusión era más corta. Dicho efecto se explicaría por el pico de concentración alcanzado. En la presente serie todos los pacientes con cisplatino recibieron el fármaco en 1 hora de infusión, de modo que los que reciben dosis más altas habrían tenido un pico de concentración mayor y, consiguientemente, más probabilidad de síntomas eméticos.

## 2º Antraciclinas

Su vinculación con la emesis es máxima cuando se emplean en asociación con ciclofosfamida (n 11). Así, el **esquema AC** se ha podido relacionar con los vómitos tanto por RLS como por RLM.

Su relación con la **emesis global** sólo aparece en el análisis multivariante – junto a cisplatino e irinotecan– presentando siempre el riesgo de mayor magnitud (Tabla 5.27; pág. 102; Tabla 6.3; pág. 174).

En cambio, en el caso de los vómitos, aunque el modelo final de regresión asignaba al esquema AC el mayor riesgo (Tabla 5.82, pág. 150), al tener en cuenta la dosis de cisplatino, se comprueba que se trata de un efecto irreal y que el cisplatino sigue siendo el fármaco emetógeno por excelencia (Tabla 6.4)

Pero sí es muy significativo que el **esquema AC** es el único que permanece entre los factores que afectan a la calidad de vida en modelo final obtenido por regresión logística escalonada (Tabla 5.83; pág. 150).

Las posibles diferencias de sintomatología en función de la formulación galénica no se han podido establecer probablemente por falta de tamaño muestral (12 pacientes con la presentación convencional vs 5 con las presentaciones

liposómicas). Pero según los datos de la RLS para la emesis total, las formas liposómicas parecen más seguras que las convencionales (OR 1,92;  $p=0,482$  vs OR 2,89;  $p=0,081$  respectivamente). Una vez más el pico de concentración alcanzado sería el responsable del efecto sobre la emesis, puesto que las formas liposomales liberan el principio activo de una forma más progresiva (sobre todo las pegiladas que son la mayoría de las empleadas en esta serie).

### 3º Irinotecan

Finalmente hay que mencionar el **irinotecan**. Su asociación con la **emesis** es de una magnitud muy aproximada a la del cisplatino  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> (Tabla 6.3; pág. 174). En el caso de los vómitos no ocurre lo mismo. Las diferencias que en la RLM –junto a cisplatino y esquema AC– eran pequeñas (Tabla 5.37; pág. 111) se hacen mucho mayores al tener en cuenta en la regresión la dosis de cisplatino (Tabla 6.4; pág. 175).

El nivel emetógeno de los fármacos se establece en función de su capacidad para producir vómitos (Olver et al., 2011). Así, la categoría altamente emetógena contiene los fármacos que en ausencia de premedicación generan vómitos en más del 90% de los pacientes. El comportamiento del irinotecan, en este sentido, no se ha podido establecer puesto que se comercializó una vez establecido el estándar de tratamiento antiemético con AR-5HT3 y corticoides. Pero, según los datos de la presente investigación, su comportamiento se parece más al del cisplatino  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> o al esquema AC que al de la QME. En realidad, el esquema AC empleado en mujeres con cáncer de mama ha pasado a considerarse un tratamiento altamente emetógeno en las últimas actualizaciones de las guías de antiemesis y su efecto está condicionado también por el empleo simultáneo de antieméticos.

### Otros factores relacionados con la quimioterapia

Aparte del nivel emetógeno y la presencia de antineoplásicos concretos, hay que mencionar el papel de la **intención del tratamiento**. No se han observado diferencias de respuesta emética entre los pacientes que reciben QMT adyuvante o paliativa. Existe alguna evidencia al respecto en estudios realizados en pacientes geriátricos (Leslie WT, 1992) Sin embargo, la intención **neoadyuvante** se asocia a un menor riesgo de emesis y de impacto en la calidad de vida, permaneciendo como factor a tener en cuenta incluso en el modelo final de regresión (Tablas 5.81 y 5.83; págs. 149-150).

Pero la intención **neoadyuvante** del tratamiento ¿es realmente un factor independiente o se relaciona con diferencias en el estado general de los pacientes, su diagnóstico, los esquemas recibidos o las dosis utilizadas? La comparación con los pacientes que reciben adyuvancia, con unas expectativas

similares respecto a la enfermedad, muestra una distribución muy homogénea de todas estas variables. De modo que se puede afirmar que es un factor a considerar en sí mismo. Según esto los pacientes que reciben **neoadyuvancia** tendrían un riesgo menor de presentar emesis, y se postula la ausencia de cirugía previa como la responsable de este efecto, debido a ser un factor de estrés fisiológico.

### Vómitos

Analizando las diferencias entre los pacientes con vómitos o con emesis en general se observa lo siguiente:

El riesgo de vómitos aumenta conforme se asciende en el **nivel emetógeno** de los tratamientos sin estar vinculado únicamente al nivel más alto. Eso sí, el riesgo asociado al nivel 4 en el caso de los vómitos, es de mayor magnitud que para la emesis total (OR 6,72 vs OR 2,45).

Otros factores que en la regresión logística simple aparecen vinculados a los vómitos y no se relacionan sin embargo con la emesis en general son: el nivel de ansiedad o depresión, el insomnio, el empleo de cisplatino o taxanos, el hecho de ser pacientes *naïve*, o el número de ciclo.

La relación de los vómitos con el **nivel de ansiedad-depresión** y el **insomnio**, expresa la influencia de factores psicológicos. ¿Supone esto que dichos factores tienen más importancia en la aparición de vómitos que de síntomas en general? El análisis multivariante demuestra que no es así, puesto que desaparecen de la regresión (Tabla 5.82; pág. 150). En el caso de los vómitos, a diferencia de la emesis o la calidad de vida, no aparecen en el modelo ni tan siquiera las expectativas, que según se comentó antes, podrían ser el mejor parámetro para valorar la contribución de este tipo de factores.

En cuanto al **cisplatino** se confirma su elevado poder emetógeno, expresado precisamente como la capacidad para producir vómitos (Olver et al., 2011). Este efecto es significativo al considerar el periodo global o la fase tardía, pero no se observa durante la fase aguda, lo que podría explicarse por los esquemas de premedicación, que se han ajustado mejor a la evidencia disponible en la fase precoz. Y es válido tanto para el total de paciente con cisplatino como para aquellos que reciben dosis  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>.

Respecto a los **taxanos** podemos decir que están más implicados en la aparición de náuseas que de vómitos, lo que les confiere ese falso papel “protector” respecto a estos últimos.

La disminución del riesgo asociada a los pacientes que reciben **más de 4 ciclos** no es congruente con la evidencia disponible (de Wit et al., 1998). Se trata

efectivamente de una asociación indirecta, relacionada con la QMT recibida por los pacientes, ya que ningún paciente con esquema AC recibe más de 4 ciclos y en el caso del cisplatino son sólo dos (Tabla 6.5). De hecho, las diferencias dejan de ser estadísticamente significativas al ajustar por el nivel emetógeno (OR 0,32;  $p=0,336$ ) o los principales antineoplásicos (OR 0,20;  $p=0,198$ ).

**Tabla 6.5. Relación Antineoplásicos – Número de ciclo – Vómitos**

	Cualquier número de ciclo		Más 4 ciclos	
	Total	Con vómitos	Total	Con vómitos
<b>Cisplatino</b>	16	5	2	0
<b>Esquema AC</b>	11	5	0	0
<b>Irinotecan</b>	24	6	7	0

Algo parecido ocurre al analizar el aumento del riesgo asociado a los pacientes *naïve*: en realidad la mayoría de ellos reciben QMT de alto poder emetógeno (Tabla 6.6). Al ajustar por este factor se pierde la significación estadística (OR 1,79;  $p=0,346$ ) y al restringir el análisis a los pacientes con QMT de nivel 4 desaparece el efecto. Podemos decir por tanto, que es el nivel emetógeno alto el que origina estas diferencias.

**Tabla 6.6. Relación Nivel emetógeno – QMT previa**

	Naïve	QMT previa	Total
<b>NE 1-Mínimo</b>	0	0	<b>0</b>
<b>NE 2-Bajo</b>	0	1	<b>1</b>
<b>NE 3-Moderado</b>	1	7	<b>8</b>
<b>NE 4-Alto</b>	7	2	<b>9</b>
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>18</b>

### Náuseas sin vómitos

Lo más habitual ha sido la aparición exclusiva de náuseas, tanto en fase aguda como en fase tardía.

No se ha podido establecer, su relación con esquemas antineoplásicos concretos pero podemos señalar alguna tendencia. Así por ejemplo, la aparición única de náuseas es frecuente en los pacientes que reciben **oxaliplatino** (7 de 44; 16%) e **irinotecan** (5 de 24 pacientes; 21%), de moderado nivel emetógeno. También se relaciona con otros citostáticos de **bajo** o **mínimo** poder emetógeno como **docetaxel** (5 de 23; 22%), **paclitaxel** (4 de 21; 19%), **gemcitabina** (5 de 22; 23%) o **bevacizumab** (5 de 21; 24%).

De hecho, se ha podido comprobar que se relacionan con los esquemas de NE 1-3, siendo 7,67 veces más frecuente en estos esquemas que en los de nivel 4 ( $p=0,008$ ).

Respecto a otros factores, se ha sugerido que las mujeres jóvenes en tratamiento de cáncer de mama son especialmente susceptibles a la aparición de náuseas sin vómitos. En la presente investigación no se ha podido demostrar dicha asociación. No existen diferencias en la profilaxis entre hombres y mujeres que puedan enmascarar el efecto, ni entre los esquemas de QMT recibidos. Las náuseas, como síntoma exclusivo, han sido mucho más frecuentes en pacientes con tumores esófago-gástricos (36%) o ginecológicos (26%) que en pacientes con cáncer de mama (12%).

Se ha comprobado asimismo su asociación con el estado general de los pacientes, en particular con un ECOG de 3 (Tabla 5.44; pág. 116).

En la regresión logística múltiple –que no se ha incluido en el capítulo de resultados– los únicos factores que influyen en la presentación exclusiva de náuseas son los antecedentes de NVIQ, que aumentan el riesgo (OR 10,76;  $p>0,001$ ; IC 3,36-34,46) y la intención neoadyuvante del tratamiento, que lo disminuye (OR 0,70;  $p=0,014$ ; IC 0,008-0,58).

### Náuseas y vómitos

El hecho de que en la actualidad los citostáticos generen más náuseas que vómitos se ha relacionado con la adición a los esquemas de premedicación de los antagonistas-5HT3 (Roscoe et al., 2000b) que han demostrado más eficacia en el control de los vómitos que en el de las náuseas.

Los **vómitos** raramente aparecen sin acompañarse de náuseas y se asocian de modo especial a los esquemas de NE 3-4, tanto en fase aguda como en fase tardía. Las **náuseas**, en cambio, se vinculan a esquemas de todos los niveles emetógenos (Tabla 5.19; pág. 92). Hay por tanto un amplio abanico de fármacos implicados en las náuseas, mientras que los vómitos están mucho más restringidos a citostáticos de alto NE, que son pocos y muchos menos de los contenidos en cualquier otra categoría emética (Tabla 1.5; pág.33).

Se ha mencionado antes que el oxaliplatino y el irinotecan se asocian frecuentemente a la aparición de náuseas sin vómitos; sin embargo cuando se combinan en el mismo esquema de tratamiento (por ej. **FOLFIRINOX**) tienden a generar ambos síntomas a la vez. Este hecho, corrobora la propuesta de Hesketh et al. (1999) que establece que algunas combinaciones de fármacos pueden ser más problemáticas. Su propuesta, actualizada por Grunberg et al. en dos ocasiones (2005 y 2011), sugiere en su última versión premedicar la combinación **antraciclina-ciclofosfamida** con una profilaxis más agresiva,

como si de QAE se tratase. Con la combinación **irinotecan-oxaliplatino-5FU** ocurre algo parecido y parece razonable considerar el esquema **FOLFIRINOX** de alto poder emetógeno. Por tanto, si ya antes se ha sugerido la inclusión del irinotecan en este nivel, parece que no hay duda de considerarlo como tal cuando se emplea en combinación con oxaliplatino y 5-fluorouracilo.

Parece claro, y los datos del presente estudio así lo muestran, que en la actualidad el gran reto son las **náuseas** (Roscoe et al., 2010; Grunberg et al., 2011; Olver et al., 2011) que son las que más contribuyen a la presencia global de síntomas y las que más impactan en la calidad de vida.

Caracterizar bien las náuseas es intervenir sobre la anorexia y la caquexia. Es significativo que la pregunta del FLIE que presenta un valor más bajo en el dominio de las náuseas es precisamente la que se refiere a la comida: **FLIE 4 – “¿Cuánto le han afectado los náuseas para disfrutar de una comida en estos días?”** (con una puntuación <6 en el 13% de los pacientes; 8,9% en fase aguda y 16,56% en fase tardía). En cambio, en el dominio de los vómitos, prevalece una sensación subjetiva general negativa que es mucho más infrecuente: **FLIE 17 – “Señale en qué grado los vómitos han supuesto un problema para usted (personalmente)”** (con una puntuación <6 en el 3,8% de los pacientes; 2,6% en fase aguda y 5,1% en fase tardía).

El mecanismo fisiopatológico por el que se producen las náuseas no está claramente establecido y se siguen investigando dianas terapéuticas para controlarlas. Los AR-5HT<sub>3</sub>, que fueron un hito en el control de los vómitos, no han demostrado la misma utilidad respecto a las náuseas (De Boer-Dennert et al., 1997; Roscoe et al., 2000). Resultan más prometedores fármacos como los inhibidores de neurokinina o la olanzapina que ha mostrado beneficio en la emesis tardía (Navari RM, Gray SE & Kerr AC, 2011) y la emesis breakthrough (Navari, RM, Nagy CK & Gray SE 2013; Chanthawong S, Subongkot S & Sookprasert A, 2014). Respecto a la gabapentina, que se barajaba también como un fármaco prometedor, los resultados publicados recientemente no le adjudican beneficio alguno (Barton et al., 2014).

### **6.3.2 Impacto en la calidad de vida**

Se ha podido establecer que el impacto en la calidad de vida (ICV) en fase aguda es factor pronóstico de su aparición en FT y el riesgo se multiplica por 8. Sin embargo, lo más importante al valorar la calidad de vida es analizar su relación con los síntomas, que son el origen del problema y donde se debe intervenir. Así, los síntomas en fase aguda multiplican el ICV total por 7,89 y los síntomas en fase tardía por 131,74.

La repercusión de la emesis sobre las actividades de la vida diaria depende en gran medida de la **duración de los síntomas** ( $p < 0,0001$ ). Se ha podido establecer un punto de corte de 2 días a partir del cual el riesgo se multiplica por 30. Ya otros autores habían señalado la influencia de la duración de los síntomas (Ballatori et al., 2007; Fernández-Ortega et al., 2012) sin determinar su magnitud. Se impone, por tanto, la necesidad de encontrar un buen tratamiento de rescate, suponiendo que si los síntomas se controlan a tiempo, se podría evitar o limitar su repercusión sobre la CV:

Al analizar únicamente los pacientes con **síntomas**, se comprueba que los que ven afectada su CV presentan más frecuentemente nerviosismo. Es el único efecto adverso que notifican con más prevalencia que otros y hace pensar que el impacto de las NV en la CV tenga un componente psicológico.

Cuando aparecen los síntomas, las **náuseas** son las que más afectan a la CV (74% vs 50%). Estos datos son similares a los apuntados por otros autores: 75% náuseas vs 50% vómitos (Glaus et al., 2004) y 77% náuseas vs 67% vómitos (Ballatori et al. 2007).

La puntuación media del **FLIE** para las **náuseas** y los **vómitos** es más o menos de la misma magnitud en cada fase: FLIE-NFA 54,40 y FLIE-VFA 55,04; FLIE-NFT 42,68 y FLIE-VFT 46,07. Por tanto, si las náuseas tienen una repercusión más importante en la CV no es en razón de su intensidad.

En cambio, al comparar las puntuaciones entre ambas fases, se observan peores resultados durante la **fase tardía**. Esto es congruente con la mayor incidencia de síntomas en esa fase.

Al analizar la puntuación para cada pregunta del FLIE se observa que las náuseas se toleran peor en la fase tardía. Es probable que este efecto esté relacionado con la duración de los síntomas, puesto que en esa fase se evalúan al mismo tiempo cuatro días de seguimiento.

En general los pacientes con bajas puntuaciones en el FLIE en la FA (rango de 9-18) mantienen esas bajas puntuaciones durante la FT (Tabla 5.63, pág. 134). Estos pacientes tienen un componente psicológico importante, con valores altos en el HAD, tratamiento habitual con benzodiazepinas y notificación más frecuente de ansiedad y nerviosismo como efectos adversos. Además son pacientes en tratamiento con opiáceos para el control del dolor.

En la fase aguda no se ha podido establecer correlación entre el **número de vómitos** y la puntuación FLIE para vómitos, como tampoco entre el **grado de náusea** y la puntuación FLIE para náuseas. En la fase tardía sí existe tal correlación, que es particularmente consistente y significativa para el **grado de náusea** (Tabla 5.68; pág. 137).

La ausencia de correlación para ambos síntomas, pero sobre todo para las náuseas, durante la fase aguda se puede explicar por la presencia de tres pacientes que, a pesar de experimentar un mínimo grado de náusea ( $\leq 2$ ), presentan bajas puntuaciones en el FLIE ( $\leq 45$ ) (Tabla 6.9). Estos pacientes están en líneas avanzadas de tratamiento ( $\geq 3$ ) y reciben QMT paliativa; tienen altas expectativas ( $\geq 3$ ), un nivel alto de ansiedad-depresión ( $HAD > 15$ ) y consumo de BZD asociado; además notifican un número elevado de efectos adversos. Todo ello hace pensar que tienen un componente psicológico importante que sería el responsable de un impacto tan pronunciado ante unos síntomas tan débiles. Esto corroboraría también el peso del factor psicológico sobre el ICV. Como curiosidad se puede decir que los 3 reciben irinotecan como parte de su tratamiento.

**Tabla 6.9. Grado de Náusea en FA – Puntuación FLIE-NFA (n 21)**

GNFA/FLIE-NFA	9-18	>18-27	>27-36	>36-45	>45-54	>54-63	Total
Grado 1	-	-	-	1	1	2	4
Grado 2	-	1	1	-	2	1	5
Grado 3	-	-	-	1	2	2	5
Grado 4	1	-	-	-	1	-	2
Grado 5	-	-	-	1	1	-	2
Grado 6	-	-	-	-	1	1	2
Grado 7	1	-	-	-	-	-	1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>21</b>

Se han omitido los GN>7 puesto que ningún paciente presentó esos valores en fase aguda. Se han señalado en negrita y fondo oscuro los 3 pacientes con GN bajo y baja puntuación FLIE.

La coordenada en el origen de los gráficos de correlación durante la fase tardía (Figuras 5.28 y 5.29; pág. 137) muestra cómo la aparición de un sólo vómito produciría impacto en la CV (puntuación FLIE-VFT $\leq 54$ ) mientras que en el caso de las náuseas es preciso un grado de náusea de casi 2. Este es el valor de referencia que se sugiere para emplear en el contexto de la práctica clínica. En el análisis mediante regresión logística se comprueba que a partir de un GN 2 el riesgo de presentar impacto se multiplica por 9,3.

La presencia de **náuseas y vómitos simultáneamente** aumenta el porcentaje de ICV hasta el 81% en el periodo global de 0-120h (83% durante la fase aguda y 79% durante la fase tardía). Otros autores en esta misma situación encuentran porcentajes superiores al 90% (Ballatori et al., 2007). Lo que parece claro es que los pacientes con ambos síntomas tienen más riesgo de ver afectada su CV y es todavía más importante encontrar un adecuado tratamiento de rescate. Como ya se ha comentado, los esquemas más vinculados a la aparición de ambos síntomas a la vez son los de nivel emetógeno alto.



El efecto de los **citostáticos** en la CV presenta, como es lógico, un papel parecido al que tienen sobre la aparición de síntomas. En la tabla 6.8 se recoge de forma comparada la repercusión en la CV de los antineoplásicos más relevantes, junto a los niveles emetógenos moderado y alto.

**Tabla 6.8. Presentación de ICV en cada fase según fármacos o NE moderado-alto**

	Cisplatino (n 16)	Esquema AC (n 11)	Irinotecan (n 24)	NE alto (n 27)	NE moderado (n 93)
ICV FA	6,25%	27%	29%	15%	9,7%
ICV FT	18,75%	36%	33%	26%	17%
ICV PG	18,75%	45,5%	33%	30%	18%

FA: fase aguda; FT: fase tardía; PG: Periodo Global (0-120h)

Al retirar del análisis de la QME los esquemas que incluyen irinotecan los porcentajes de ICV descienden hasta el 2,9% para la fase aguda, el 12% para la fase tardía y el 13% para el periodo global.

El **cisplatino**, aunque origine síntomas, sólo repercute sobre la CV en la mitad de los pacientes (18,75%). Por ello no aparece vinculado al ICV en la RLM con los principales citostáticos involucrados, tampoco cuando se emplea a dosis  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> o incluso  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>.

Se ratifica en cambio la importancia del **esquema AC** (Tabla 5.73; pág. 141) y se comprueba de nuevo el carácter “excepcional” del irinotecan, que impacta en la CV mucho más que el resto de citostáticos de nivel 3 ( $p=0,001$  para la FA;  $p=0,026$  para la FT;  $p=0,035$  para el PG).

En lo referente a la CV, los esquemas de **moderado NE**, no muestran diferencias estadísticamente significativas respecto a los de **alto NE**, a pesar de que la QAE origina náuseas y vómitos en un 26% de los pacientes, frente al 8,6% generado por la QME. Pero si los pacientes que reciben irinotecan se sacan de la categoría moderadamente emetógena y se incluyen entre los esquemas altamente emetógenos, las diferencias se hacen efectivamente significativas (13% para QME vs 31% para la QAE;  $p=0,015$ ).

Otro aspecto a considerar se refiere a la **relación de la CV con los parámetros de respuesta emética**. Algunos autores la han analizado en función de grado de náusea, sin ceñirse a las variables establecidas para los estudios con antieméticos (respuesta completa, protección completa y control total). Pero la relación con estas variables parece interesante a efectos de comparación. De todas ellas, la única que ha permitido predecir el impacto en la calidad de vida es la **protección completa**. Los pacientes que la presentan tienen un riesgo muy bajo de ver afectada su CV (OR 0,16). En caso contrario el riesgo se multiplica por más de 6 (OR 6,44;  $p=0,049$ ; IC 1,01-41,18). La protección

completa emplea como criterio en su definición un grado de náusea  $\leq 2$ , que es el que se ha sugerido hace un momento según los resultados de correlación y tras regresión logística. De modo que por distintos caminos se corroboran los resultados encontrados.

Los factores interrelacionados entre sí como las NV por alimentos, la susceptibilidad para la emesis, la cinetosis o las expectativas se han analizado a partir de las expectativas, tal y como se ha comentado al inicio de la discusión.

El modelo multivariante para la calidad de vida (Tabla 5.83; pág. 150) presenta algunas diferencias respecto al de los síntomas globales. Se puede destacar:

- el gran impacto del **esquema AC** con un OR de 30,52 frente al de 10,76 que presentaba para los síntomas globales
- la prevalencia del **esquema AC** o los **antecedentes de NVIQ** sobre el diagnóstico esófago-gástrico
- la relevancia de las **expectativas** que llegan a presentar un riesgo 8 veces mayor frente a un OR 3,55 para la emesis total

### 6.3.3. Efectos adversos relacionados con los antieméticos

Como se ha apuntado en el capítulo de resultados, la identificación de efectos adversos vinculados a los antieméticos, cuando se emplean para la profilaxis de NVIQ, es compleja, dado el empleo simultáneo de medicación antineoplásica. En ese sentido, su perfil de toxicidad se puede conocer mejor cuando se emplean en otras situaciones fisiopatológicas y se puede emplear este conocimiento para valorar su toxicidad cuando se emplean en la profilaxis de NVIQ.

- **Cansancio**

Es el efecto adverso más frecuentemente manifestado por los pacientes que, aunque se relaciona de forma estadísticamente significativa con varios de los antieméticos, es muy dudoso que pueda guardar relación alguna con ellos. La propia enfermedad se asocia al cansancio y hasta un 57% de los pacientes pueden presentarlo antes de comenzar cualquier tratamiento antineoplásico (Hartvig et al., 2006). Los mismos antineoplásicos presentan como uno de sus efectos adversos la astenia. Además, en los pacientes de la presente serie, se ha podido comprobar su relación, con el nivel de **ansiedad-depresión** –la escala HAD presenta valores más altos entre los pacientes con cansancio ( $p=0,0277$ )– y con el insomnio ( $p=0,021$ ).

El efecto “protector” del **aprepitant** respecto al cansancio, parece más un hallazgo casual, relacionado con el pequeño tamaño muestral, que un efecto directo del antiemético.

Respecto a su relación con los **corticoides** es paradójica y probablemente indirecta, mediada por el insomnio que generan y por el efecto rebote que se suele producir tras la suspensión del tratamiento corticoideo.

En el caso de los **AR-5HT3** parece un efecto todavía más indirecto, mediado por su asociación a los corticoides, ya que en el 85% de los pacientes se emplean ambos fármacos en combinación. De hecho la asociación no existe en los pacientes que sólo reciben AR-5HT3.

Finalmente la misma QMT puede estar generando una situación de cansancio. Los pacientes que reciben tratamiento con irinotecan tienen de hecho un riesgo aumentado (OR 4,70; p=0,007; IC 1,53-14,52). También los esquemas con **fluorouracilo** en infusión de 46h muestran cierta tendencia (OR 2,80; p=0,057; IC 0,97-8,07), que llega a ser estadísticamente significativa y de mayor magnitud cuando se asocia a oxaliplatino e irinotecan en el esquema **FOLFIRINOX** (OR 6,24; p=0,018; IC 1,37-28,50).

La implicación de antineoplásicos relacionados con el cansancio en otras series –gemcitabina, ciclofosfamida– no se ha podido demostrar, como tampoco su asociación con el número de línea de tratamiento (Hartvig et al., 2006). Sin embargo se ve cierta tendencia entre los pacientes en 1ª línea, frente a los que están en 3ª línea o más (OR 3,91; p=0,091).

En cuanto al resto de efectos adversos destacan el **nerviosismo** e **insomnio** asociado a los corticoides (Vardy et al., 2006) y el **estreñimiento** vinculado a los antagonistas 5HT3.

- **Insomnio**

Es un conocido y bien documentado efecto adverso de los **corticoides**. La evidencia llega incluso a demostrar su asociación cuando se emplean como profilaxis de las NVIQ (Vardy et al., 2006). Por ese motivo en los últimos años se han estudiado esquemas de profilaxis que reducen la duración de su empleo (Aapro et al., 2010; Celio et al., 2011). En la presente serie, de hecho, el insomnio aparece sólo en los pacientes que continúan con corticoides los días siguientes a la QMT, lo que justificaría plenamente el planteamiento anterior: limitar la duración del tratamiento.

Respecto a la vinculación del insomnio y los **antagonistas-5HT3**, como se ha comentado antes, parece un factor de confusión con la toxicidad propia de los corticoides, dado que ambos fármacos emplean conjuntamente en el 85% de los pacientes.

- **Nerviosismo**

Igual que en el caso anterior, sólo se observa en los pacientes que continúan con **corticoides** durante varios días. Esto confirma que las dosis únicas antes de la QMT son seguras y los efectos adversos aparecen por la prolongación de tratamientos. Su relación con los AR-5HT3 parece de nuevo un factor de confusión.

- **Estreñimiento**

Es también un conocido efecto adverso de los **AR-5HT3** (ASHP *Therapeutic Guidelines*, 1999). Según los datos de la presente serie, aparece en el 30% de los pacientes que reciben dosis únicas antes del tratamiento y en el 44% cuando se emplea durante varios días. El aumento del riesgo sólo adquiere significación estadística en los tratamientos prolongados (OR 3,34; p=0,001). Aquí también parece que las dosis únicas antes de la QMT son seguras y los efectos adversos dependen de la duración de los tratamientos.

La aparente asociación inicial entre **dexclorfeniramina** y estreñimiento se comprueba falsa por el empleo simultáneo de antagonistas-5HT3, verdaderos responsables de esta reacción adversa.

- **Diarrea**

La disminución del riesgo de diarrea (OR 0,34) en los pacientes que reciben antagonistas -5HT3 durante varios días, es el reflejo de su efecto real, el estreñimiento.

Por tanto, en evaluación riesgo-beneficio para la elección de la protección antiemética, habría que tener en cuenta como efectos adversos relevantes el **insomnio** y **nerviosismo** vinculado a los corticoides, el **estreñimiento** que provocan los AR-5HT3 y la **somnolencia** asociada a la dexclorfeniramina.

Respecto a la aparición de un mayor **número de efectos adversos** en los pacientes que reciben profilaxis con más de un antiemético, no parece que se trate de una asociación directa, sino efecto de la misma QMT. Así los esquemas de mayor nivel emetógeno, que son precisamente los que se premedican con varios antieméticos en asociación, incorporan en la mayoría de los casos más de un citostático. En la presente serie hasta el 97% de los esquemas de NE 3-4 incluyen al menos dos antineoplásicos y esto mismo justificaría la aparición de más efectos adversos.

## 6.4. Relación de la respuesta emética con factores pronóstico

Tradicionalmente se han considerado factores pronóstico de respuesta emética variables como el poder emetógeno de los antineoplásicos, el sexo, la edad, el consumo de alcohol, los antecedentes de cinetosis y emesis grávida, la ansiedad o las expectativas (Junker & Wiedemann, 1999; Olver et al. (2011).

Existen otros, no tan aceptados, que han sido valorados también en la presente investigación, y sobre los que haremos alguna referencia. Finalmente analizaremos la utilidad de los algoritmos disponibles desarrollados para el cálculo de riesgo emético según estos factores pronóstico.

### 6.4.1 Factores pronóstico tradicionales

#### Poder emetógeno

El **poder emetógeno** de los antineoplásicos, expresado fundamentalmente como la capacidad para producir **vómitos**, es definitivamente de vital importancia. Así se observa en el modelo final de regresión en el que aparecen vinculados a los vómitos el **esquema AC** y el **irinotecan** (Tabla 5.82; pág. 150). El **cisplatino**, sorprendentemente, no muestra una asociación estadísticamente significativa –tampoco cuando se emplea a dosis  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>– pero el tamaño muestral puede estar influyendo en este resultado.

#### Sexo

Como premisa se ha comprobado su distribución en función del NE de los tratamientos (Tabla 6.10) y no muestra diferencias, salvo en el NE 2, que no impacta en la valoración de la emesis.

**Tabla 6.10. Distribución del NE de los esquemas en función del sexo**

	NE 1	NE 2	NE 3	NE 4
<b>Varón</b>	3%	12%	67%	18%
<b>Mujer</b>	4%	26%	53%	17%

Las mujeres presentan más sintomatología emética, sobre todo en lo referente a las náuseas (Tablas 5.23, 5.34 y 5.44), pero sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

El **sexo** femenino no ha demostrado ser relevante para ninguno de los síntomas a pesar de la evidencia disponible y de ser un factor claramente aceptado. No es un hallazgo tan sorprendente. Hesketh et al. (2003) en el ensayo clínico fase III previo a la comercialización de aprepitant, no encuentra diferencias según sexo y supone que es el antagonista de neurokinina el que

neutraliza las diferencias. Más tarde Roscoe et al., en su revisión de 2010 sobre factores de riesgo, señala que el sexo no es relevante en la predicción de las náuseas en los pacientes con tumores independientes del sexo. Así que la tradicional asociación “NVIQ-sexo femenino” podría tratarse de un factor de confusión.

Por último, el sexo no es un factor que permanezca en la herramienta predictiva de riesgo emético desarrollada por Dranitsaris et al. (2009) y Petrella et al. (2009), que analizan simultáneamente un amplio abanico de factores pronóstico, neutralizando factores de confusión.

### **Edad**

Respecto a la **edad** se ha podido comprobar su relevancia en las náuseas, pero no para la presentación de vómitos. Los pacientes jóvenes presentan más riesgo y por cada año de aumento de la edad el riesgo disminuye un 3% (Tabla 5.23; pág. 98). Otros trabajos recientes lo confirman (Dranitsaris et al., 2009; Roscoe et al., 2010).

El problema realmente es determinar el punto de corte. La literatura refleja una gran variabilidad al respecto: 55 años (Pollera CF & Giannarelli D, 1989), 40-60 años vs >60 años (Dranitsaris et al., 2009), 50 años (Navari et al., 2009), 65 años (Hesketh et al., 2010). Según los datos de la presente investigación las diferencias significativas aparecen sólo al comparar determinadas franjas. Así, los pacientes **≤50 años** tienen mayor riesgo emesis que los **>65 años** (Tabla 5.23; pág. 98).

Analizando las diferencias de edad en función del sexo, se observa que su efecto es muy superior en el caso de los varones. En ellos, por cada aumento de un año de edad, el riesgo de emesis disminuye un 13% en fase aguda y un 9% en el periodo global. Para los varones se puede establecer un punto de corte claro de **55 años**. Por encima de esa edad el riesgo de emesis se reduce un 11%. En las **mujeres** en cambio la disminución del riesgo es mínima (5% en la fase aguda y 2% en el periodo global) sin alcanzar significación estadística en ningún caso y sin poder establecer un punto de corte.

Se ha postulado que el menor riesgo de emesis en los pacientes **mayores de 65 años** puede estar relacionado con el empleo de dosis menores de QMT en esta población. En la presente serie no se confirma dicha hipótesis. Las dosis medias de todos los citostáticos empleados son ligeramente inferiores, pero las diferencias no son significativas desde el punto de vista estadístico.

En el modelo de regresión final para la emesis, la **edad** sólo permanece al considerar la **fase aguda** (Tabla 6.11). Los factores que permanecen junto con ella

son los fármacos más emetógenos, a excepción del cisplatino, o las expectativas (Tabla 5.75; pág. 142).

**Tabla 6.11. Riesgo asociado a cada factor por orden de relevancia para la EMESIS AGUDA tras regresión logística múltiple escalonada (n 117)**

		OR	p	IC	
1	Esquema AC	128,55	0,004	4,90	3370,7
2	Irinotecan	20,48	0,001	3,40	123,28
3	Expectativas a partir de nivel 3	10,22	0,005	2,03	51,55
4	Edad mayor a 50 años	0,92	0,012	0,87	0,98

Valorando globalmente mujeres y hombres, se ha podido establecer un punto de corte de 50 años a partir del cual el riesgo de emesis desciende un 8%. No se pueden sacar conclusiones en relación con el trabajo de Dranitsaris et al. (2009) ya que estos autores dan sus resultados según franjas de edad. Pero su grupo comparador son los menores de 40 años y dado que en la presente serie el número de pacientes incluidos en esa categoría es mínimo (sólo 6 pacientes) no es previsible encontrar el mismo efecto.

De todo lo anterior se deduce, aunque con un cierto grado de incertidumbre, que la **edad** es un factor a tener en cuenta, sobre todo para los síntomas en **fase aguda** y que son los pacientes jóvenes los que presentan más riesgo de emesis aunque es difícil establecer un punto de corte claro. Según el modelo de RLME para la fase aguda, podría establecerse en 50 años.

### Consumo de alcohol

Es otro factor ampliamente aceptado que no ha demostrado ningún interés en la presente serie ni al comparar los “NO consumidores” con el resto, ni al comparar las distintas franjas de consumo: 1-4 bebidas/semana; más de 5 bebidas/semana; más de 7 bebidas/semana o más de 10 bebidas/semana.

Como se ha comentado antes, el efecto “protector del alcohol” fue descrito por primera vez en 1983 (Sullivan JR, Leyden MJ & Bell R). Se trataba de una serie de 157 pacientes que habían recibido cisplatino a dosis altas (el 74% de ellos recibieron dosis  $\geq 100$  mg/m<sup>2</sup>) y la disminución del riesgo se asociaba particularmente a los que recibían dosis de 120 mg/m<sup>2</sup>. Atribuyen dicho efecto a la posible desensibilización del alcohol sobre la zona quimio-receptora gatillo (ZQG). Sin embargo dichas dosis actualmente están en desuso y ninguno de los pacientes de la presente serie recibió dosis superior a 77 mg/m<sup>2</sup>. A estas dosis más bajas, el pico de concentración alcanzado es menor y se ve que la sensibilidad de la ZQG es menos importante.

Osoba et al. (1997) en su modelo multivariante encuentran que un bajo consumo de alcohol se asocia con la aparición de vómitos post-tratamiento pero no

es relevante respecto a las náuseas, sin discutir las razones que originan dicho efecto.

Mucho más recientemente Hesketh et al. (2010) observa este efecto protector en pacientes que reciben cisplatino a dosis  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> con aprepitant como premedicación. Establece dicho efecto para un consumo  $>4$  bebidas/semana, suponiendo que a partir de 5 el consumo es elevado y seguramente superior al notificado por los pacientes.

En el modelo de Dranitsaris et al. (2009) y Petrella et al. (2009) el consumo de alcohol permanece como factor pronóstico para los síntomas en fase aguda pero no para la fase tardía. Ellos consideran el consumo diario de alcohol y por tanto establecen el punto de corte en 7 bebidas/semana.

La a variabilidad de puntos de corte y la dificultad para analizar este factor de un modo inequívoco hace difícil su aplicación en la práctica clínica.

#### **Antecedentes de cinetosis y de emesis grávida**

En la presente serie ninguno de estos factores ha demostrado tener valor pronóstico para las NVIQ, ni al analizar el periodo global, ni al desglosar por fases.

En los años 80 Morrow publicó varios artículos que demostraban que los pacientes con antecedentes de **cinetosis** tienen una mayor incidencia de NVIQ y que su intensidad y duración es mayor (Morrow GR, 1985). Un poco más tarde (Morrow GR, Lindke J & Black PM, 1991) comprueba también su vinculación con las náuseas anticipatorias. En adelante se asume como un factor probado pero la evidencia no es tan amplia. En la serie de Roscoe et al. (2004) no aparece tal asociación.

Respecto a la **emesis grávida**, Roscoe et al. (2004) comprueban que existe una ligera correlación con la aparición de vómitos ( $\rho$  0,3) o el grado de náusea ( $\rho$  0,24). Por su parte, Warr DJ, Street JC & Carides AD (2010) comprueban que la ausencia de emesis matutina durante el embarazo se asocia con un impacto significativamente menor de emesis por quimioterapia.

Booth et al. (2007) analizan ambos factores (cinetosis y emesis grávida) y, aunque en la regresión simple ambos parecen relevantes, en el modelo final sólo permanece la emesis del embarazo y únicamente para los síntomas en fase tardía. Sin embargo, los resultados finales de dicha serie publicados en 2009 por Dranitsaris et al. para la fase aguda y Petrella et al. para la fase tardía, no lo presentan como un factor significativo en su modelo de regresión, lo que hace pensar que se trate de factores de confusión.



### Ansiedad

Sólo se ha podido comprobar su relación con los **vómitos**, de forma que los pacientes con vómitos presentan mayores puntuaciones en la escala HAD (13,17 vs 9,15). El análisis mediante regresión logística permite establecer que los pacientes con HAD patológico tienen un riesgo 3,73 veces mayor ( $p=0,047$ ) de presentar vómitos que los que tienen puntuación normal. Si se considera en una misma categoría los pacientes con HAD dudoso-patológico, la magnitud del riesgo desciende y los resultados se encuentran en el límite de la significación estadística (OR 2,77;  $p=0,055$ ).

La escala HAD presenta valores más altos en los pacientes con **emesis aguda** (media de 12,5 vs 9,2 en la fase tardía;  $p=0,017$ ). Sin embargo respecto a los vómitos no se observa el mismo efecto. En la **fase tardía** o en el **periodo global**, aunque las puntuaciones son también mayores en los pacientes con síntomas, las diferencias son mínimas y no significativas desde el punto de vista estadístico.

No se ha podido demostrar, en cambio, su vinculación con las náuseas.

Jacobsen PB & Redd WH (1988) comprueban que hay factores no farmacológicos, como la ansiedad durante la infusión de los citostáticos, que influyen en la presentación de NV por QMT. Emplean para ello el *Trait anxiety Inventory*. Por su parte Dranitsaris et al. (2009) analizan la ansiedad con una escala discreta de 4 niveles y, aunque en el análisis univariante aparece como un factor relevante, no permanece en el modelo final de regresión. Pero dadas las diferencias de escala utilizadas, no es posible establecer comparaciones.

### Expectativas

El papel de las expectativas es relevante para todas las variables de respuesta emética, incluido el impacto sobre la CV. Conforme aumentan las expectativas, la incidencia de emesis es mayor. Es uno de los factores que pertenece al modelo final de regresión logística múltiple.

Conviene aclarar que las expectativas, al ser preguntadas a los pacientes, se refieren indistintamente a cualquiera de los síntomas (náuseas y/o vómitos). Esto hace pensar que estén más asociadas a la sintomatología global que a los vómitos. La RLS así lo demuestra: el riesgo asociado a la emesis global se multiplica por 2,26 frente a un riesgo de 2,05 vinculado a los vómitos (aunque con una  $p>0,05$  en todos los casos). La mayor vinculación la presentan las náuseas (OR 2,43). Por tanto, se puede afirmar que las expectativas son especialmente útiles para la previsión de la sintomatología **nauseosa**.

El aumento de síntomas en función del nivel de expectativas no es lineal y comienza a ser significativo a partir de 3. Los pacientes con expectativas  $\geq 3$  tienen un riesgo de emesis 5,78 veces mayor y si son de nivel  $\geq 4$  la magnitud del riesgo es de 9,43. La relación con el ICV es todavía mayor y el riesgo se multiplica por 13,76 para el nivel  $\geq 3$  y por 16,77 para el nivel  $\geq 4$ .

El hecho de que ningún paciente con vómitos presente expectativas de nivel 5 o ningún paciente con náuseas sin vómitos presente expectativas de nivel 4, es probablemente consecuencia del tamaño muestral.

Una vez más queda patente el enorme protagonismo de la psicología en la emesis.

#### **6.4.2 Otros factores**

##### **Diagnóstico**

El diagnóstico esófago-gástrico ha demostrado ser un factor pronóstico independiente para la emesis global y para la calidad de vida, y así, en el modelo de regresión multivariante muestra un aumento del riesgo del orden de 10,8 para la emesis y 9,5 para la calidad de vida.

La misma localización del tumor constituye en sí un factor de riesgo. Es posible que la aplicación de radioterapia local como parte del tratamiento antineoplásico contribuya también a su mayor predisposición a la emesis.

##### **ECOG**

Al aumentar el ECOG de forma general aumenta el riesgo de emesis. Puede simplificarse la interpretación de esta variable estableciendo dos grupos claramente diferenciados: los pacientes con ECOG 0-1 vs ECOG  $>2$ . A partir de ECOG de 2 el riesgo es mayor (OR 2,80). En el caso de las náuseas el riesgo está asociado a un ECOG de 3; sin embargo es inusual que los pacientes con ese estado general reciban QMT. De hecho son sólo 6 (3,8%) en la presente serie. En cualquier caso, si se opta por administrarles QMT conviene tener en cuenta que pueden ser una población de riesgo para las náuseas.

La distribución de los distintos tipos de ECOG en función de los antineoplásicos, las dosis empleadas, así como el diagnóstico, las comorbilidades o la edad, no presenta diferencias. En cambio la relación con los antecedentes de NVIQ es desigual y los pacientes con peor estado general presentan porcentajes mayores de NVIQ (17%, 45%, 71% para ECOG 1, 2 y 3 respectivamente).

El interés que presenta el ECOG tras RLS para todas las variables de respuesta emética e incluso para la calidad de vida, se pierde al hacer la regresión

logística múltiple escalonada. Permanecen en cambio los antecedentes de NVIQ que probablemente son el verdadero factor de riesgo.

### **Comorbilidades**

La hipertensión ha mostrado ser la única comorbilidad relevante respecto a la emesis, con un papel protector, pero sin poder determinar el mecanismo por el que ejerce este efecto.

### **Susceptibilidad**

Se relaciona significativamente con la presentación de náuseas o síntomas globales, multiplicando el riesgo por encima de 4. No influye en absoluto respecto a la aparición de vómitos.

Resaltando de nuevo la carga psicológica en la emesis, aquellos pacientes que refieren sentirse con mayor susceptibilidad para las NV, realmente presentan mayor riesgo de NVIQ.

Su relación con los antecedentes de **NV por alimentos** es posiblemente la causa de que desaparezca del modelo final de regresión multivariante, prevaleciendo únicamente las NV por alimentos.

### **Náuseas y Vómitos por alimentos**

Existen personas que en su vida habitual sin ser enfermos, presentan facilidad para sufrir náuseas o vómitos, generalmente asociados a un tipo concreto de alimento. Si estas personas desarrollan un tumor y son sometidas a tratamiento de QMT resultan también más proclives a los episodios eméticos. En concreto en la presente serie, estos pacientes han mostrado mayor prevalencia de náuseas y dado el impacto de éstas sobre la CV no es de extrañar que la *odds ratio* para las NV por alimentos sea de 54,35.

Sin embargo, son pocos los pacientes que refieren NV relacionados con los alimentos y, como influyen claramente en las expectativas, para la obtención del modelo final se seleccionó la regresión que incluía estas últimas.

### **6.4.3 Algoritmos de riesgo de emesis de aplicación clínica**

Existen algunos algoritmos para la estimación del riesgo de emesis en función de factores pronóstico. Los más destacados son los de Junker y Dranitsaris. Un aspecto a valorar es su comportamiento en la muestra de pacientes estudiada en este trabajo.

### a) Algoritmo de Junker

En 1999 **Junker & Wiedemann** proponen un método para calcular el riesgo de emesis según sexo, edad, consumo de alcohol y antecedentes. Una puntuación > 6 supondría un peor pronóstico (Tabla 1.7; pág. 35).

Su trabajo presenta algunas deficiencias ya que no definen adecuadamente qué consideran consumo de alcohol, ni establecen qué valor asignar a los pacientes de 50 años. Además no incluyen en ninguna categoría a los que presentan una puntuación de 6. Por ello para analizar la sensibilidad y especificidad de su algoritmo en la presente serie se han seguido los siguientes criterios: 1) la edad de 50 años suma 2; 2) el consumo de alcohol suma 1 si es superior a 10 bebidas/semana; 3) la puntuación = 6 se encontraría en el grupo de peor pronóstico.

Según esto se ha podido establecer la puntuación Junker de 118 pacientes: el 73% de ellos (86 pacientes) presentan el pronóstico peor. La relación con el fallo de tratamiento o la presencia de cualquier síntoma emético se muestra en la Tabla 6.12.

**Tabla 6.12. Puntuación Junker y variables de respuesta emética**

Puntuación Junker	Fallo de tratamiento (n 118)		Emesis (n 118)	
	NO	SI	NO	SI
< 6	31	1	27	5
≥ 6	71	15	59	27
<b>TOTAL</b>	102	16	86	32

La sensibilidad del algoritmo para el **fallo del tratamiento** es del 94% y la especificidad del 30%; el valor predictivo positivo (VPP) del 17% y el valor predictivo negativo (VPN) del 97%. Los datos de especificidad y valor predictivo positivo muestran que no se trata de un buen algoritmo para emplear en clínica.

Tampoco es una buena herramienta para la estimación de la emesis global. En este caso la sensibilidad es todavía menor (84%) –con una especificidad similar (31%)– y el VPP asciende hasta el 31%, sin llegar a ser aceptable para su empleo en clínica.

Puesto que varios de los factores que emplea para la valoración del riesgo no han demostrado ser significativos en nuestra serie (sexo, consumo de alcohol, cinetosis, etc.) era previsible que no funcionara en nuestra población.

Además, siendo un algoritmo propuesto en 1999, no se han encontrado publicaciones científicas que lo utilicen.

### b) Propuesta de Dranitsaris

Más tarde, Dranitsaris y su equipo (Dranitsaris et al. 2009; Petrella et al., 2009) proponen dos estrategias distintas para el cálculo del riesgo según fase. Ellos emplean una gran cantidad de variables, con una metodología cuidadosa y una técnica estadística muy sofisticada. Sin embargo su aproximación, con pro-puestas distintas según fase, es poco práctica para su empleo en clínica, dónde sólo hay un paciente y un único tratamiento sobre el que definir el riesgo.

Otra de las objeciones a su algoritmo es la complejidad de aplicación, tal y como se describió en la introducción (Tabla 1.8; pág. 36). Una herramienta para empleo en clínica debe ser rápida y sencilla, dada la escasez de tiempo y la presión asistencial. En este sentido su propuesta parece difícil de implantar.

En cualquier caso, analizando sus variables para la **fase aguda** (Tabla 1.8; pág. 36) en la presente serie, no se han podido confirmar sus hallazgos: las expectativas que desaparecían en su modelo en este caso se mantienen; el número de ciclo ( $\geq 3$  vs 1-2 ciclos) que en su serie se comportaba como un factor protector, aquí es un factor de riesgo. Además varios de los factores que para ellos eran relevantes (edad, consumo de alcohol, presencia de comorbilidad, estadio, etc.) no lo son en los pacientes de la CUN (Tabla 6.13).

**Tabla 6.13. Riesgo asociado a cada factor por orden de relevancia para la EMESIS AGUDA tras RLME con los factores del modelo de Dranitsaris et al., 2009 (n 152)**

		OR	p	IC	
1	Expectativas a partir de nivel 3	11,75	<0,001	3,40	40,55
2	QMT basada en antraciclina	11,14	0,013	1,66	75,02
3	Empleo de medicación de rescate	6,96	0,011	1,55	31,21
4	Ciclo $\geq 3$ (vs ciclo 1-2)	4,88	0,027	1,20	19,90

Pero hay que tener en cuenta que el modelo estadístico empleado no es exactamente equivalente puesto que ellos realizan medidas repetidas para un mismo paciente, lo que les obliga a realizar otro tipo de regresión. Al final, los factores que permanecen en el modelo (Tabla 6.9) son menos que los encontrados por Dranitsaris et al. (2009) y la magnitud del riesgo diferente. La limitación de factores implicados, aunque pueda parecer en cierto sentido peor, hace sin embargo la herramienta más útil.

En 2013 Molassiotis A, Stamataki Z & Kontopantelis E, publican una nueva propuesta, que no hemos podido contrastar con los datos de la presente investigación. Su herramienta incluye en el modelo final 5 variables independientes, pero no desarrolla una escala numérica para su aplicación. Ésta es una de las deficiencias que le achaca Dranitsaris. Sin embargo dispone de una herramienta de aplicación *on line* y la asignación de un *score* en realidad le haría perder sensibilidad.

Por otro lado su aproximación, al no distinguir entre las fases aguda y tardía, parece más útil que la propuesta anterior, a pesar de que Dranitsaris la critica por ello.

En definitiva, los modelos anteriores no se han podido confirmar en esta serie. Este tipo de propuestas parecen interesantes y un camino a explorar pero todavía no están preparadas para su empleo en clínica. Sobre todo porque no hay datos que aseguren su beneficio en términos de respuesta emética. Dranitsaris G & Clemons M (2014) conscientes de esta situación, han comenzado un ensayo clínico randomizado con objeto de comprobar la eficacia de su algoritmo en el control de la sintomatología emética. Su hipótesis supone que el diseño de una pauta antiemética personalizada en pacientes de riesgo debería traducirse en un mejor control de las náuseas y los vómitos.

### 6.5. Adherencia a las Guías de antiemesis y repercusión

En la actualidad existe evidencia de que el control emético es peor cuando no se siguen las guías publicadas (Aapro et al. 2012; Gilmore et al., 2014). Ya se han explicado con anterioridad los motivos por los que en nuestra institución no se siguen estrictamente esas guías. Podemos recordar que el incumplimiento se produce en un 71% de los casos por omisión de **aprepitant** antes de QAE y que uno de los motivos de la resistencia a su empleo es su complicado perfil de interacciones.

Por tanto, el incumplimiento de las guías de las Sociedades Científicas (GSC), en la presente serie, se produce sobre todo por infratratamiento (Tabla 5.86; pág. 152) y afecta principalmente a los esquemas de alto NE. Este es el motivo por el que se relaciona con el **fallo de tratamiento**. Sin embargo sería incorrecto establecer una relación directa, puesto que los esquemas de alto poder emetógenos, son precisamente los que más síntomas generan.

El beneficio de la adición de aprepitant a los esquemas de premedicación no se puede establecer según datos propios por el pequeño tamaño muestral, pero podemos utilizar los que proporciona la literatura (Hesketh et al., 2003). Los resultados en términos de respuesta completa se pueden ver de forma gráfica en la Tabla 6.14.

**Tabla 6.14. RC Hesketh 2003 – RC Cisplatino/Esquema AC en el presente trabajo**

	n	RC Total	RCFA	RCFT
Hesketh Triple terapia	195	72,7%	89,2%	75,4%
Hesketh Doble terapia	206	52,3%*	78,1%*	55,8%*
Cisplatino $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup>	7	57,1%	85,7%	57,1%
Esquema AC	11	54,6%	72,7%	63,64%
Irinotecan	24	66,7%	83,3%	70,83%

RC: respuesta completa; RCFA: RC en fase aguda; RCFT: RC en fase tardía

\* Diferencias con significación estadística

Hesketh et al. (2003) encuentran un aumento significativo de respuesta completa en los pacientes que reciben aprepitant con porcentajes que ascienden del **52,3%** para la doble terapia, al **72,7%** para la triple terapia. Las diferencias son significativas también para los síntomas de fase aguda y tardía considerados separadamente. La QMT administrada a estos pacientes estaba basada en cisplatino (dosis  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>).

Los datos de respuesta completa en nuestra población, para pacientes con **cisplatino  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>**, son bastante comparables excepto en el caso de la fase aguda (Tabla 6.10). Por ello, es congruente pensar que el aprepitant podría producir el mismo efecto en nuestra población.

Respecto al **esquema AC**, ocurre algo muy parecido y se podría presuponer el beneficio de aprepitant. Sin embargo, como tanto las antraciclinas como la ciclofosfamida utilizan la ruta metabólica del citocromo P450, no podemos olvidar las posibles interacciones. La estimación de las consecuencias se complica aún más si tenemos en cuenta que las antraciclinas emplean esa ruta para su eliminación, mientras que la ciclofosfamida precisamente se activa a nivel hepático.

La **RC** en los pacientes que reciben irinotecan es superior a la descrita en la serie de Hesketh et al. (2013) y por tanto el empleo de aprepitant no está claro que aporte el mismo beneficio. Si tenemos en cuenta que es un citostático que sigue la ruta hepática para su activación y su eliminación, la adición de aprepitant se consideraría en principio contraindicada.

Por tanto la adición de aprepitant a los esquemas de QAE es una opción a considerar. La comprobación de su beneficio se sugiere como una propuesta de futuro en una muestra más amplia. En el caso de **cisplatino** parece una opción segura. Respecto al **esquema AC** requeriría un seguimiento más minucioso de toxicidad y eficacia a corto y largo plazo.

Respecto al protocolo de la institución, en la **fase aguda** el incumplimiento es mínimo con un 6,4% de infratratamiento y un 1,9% de sobretatamiento, (Tablas 5.89 y 5.90; págs. 153-154). En la **fase tardía**, en cambio, no existe un

protocolo institucional y éste es probablemente el motivo de la gran variabilidad de los esquemas post-tratamiento y de su duración. Si tenemos en cuenta las recomendaciones de las guías en cuanto a los fármacos a emplear y la duración de la profilaxis (corticoide en monoterapia o asociación, durante 2 días para la QME o 3 días para la QAE) sólo el 46% de los pacientes reciben la pauta prevista.

El análisis de variables de premedicación en la fase tardía es complejo. Los autores recogen con detalle los principales datos de combinación de fármacos o las dosis previas al tratamiento, pero es difícil describir en toda su casuística las dosis e intervalos de administración de las profilaxis al alta.

Las propuestas de mejora de la profilaxis en fase tardía comienzan por incrementar el porcentaje de pacientes tratados, manteniendo los antieméticos durante los días siguientes. Esto afectaría a un 22% de los pacientes con QMT de nivel 3-4. Atendiendo a citostáticos concretos podrían beneficiarse hasta un 31,25% de los pacientes que reciben cisplatino y un 13% de los que reciben carboplatino. No es una estrategia a plantear en el caso del esquema AC, puesto que todos los pacientes tratados con él continuaron con algún antiemético tras el tratamiento. En cuanto al irinotecan podrían beneficiarse hasta un 30% de pacientes.

Una segunda estrategia consistiría en prolongar el tratamiento antiemético. De hecho la duración ha sido menor a la recomendada en las guías para un 30% de los pacientes con QAE (3 días) y para un 21% de los pacientes con QME (2 días). Sin embargo, no todos ellos han tenido emesis y si tenemos en cuenta los pacientes con síntomas, se podrían beneficiar de una prolongación del tratamiento hasta un 13% de los pacientes con QAE y un 4,2% de los pacientes con QME. En total más de un 17% de los pacientes.

La prolongación del tratamiento antiemético, más allá incluso de lo que plantean las guías, es especialmente importante en los pacientes que comienzan con síntomas, tienen un componente psicológico importante o reciben determinados citostáticos (como por ej. el esquema AC que presenta el tiempo más largo de duración de los síntomas y cuya profilaxis no se extendió más de 3 días en ningún caso). Doce pacientes de la presente serie (27%) tuvieron síntomas más allá de los 5 días de seguimiento y por tanto es una medida que afectaría también a un número significativo de pacientes. La determinación del tiempo de duración más adecuado de las profilaxis post-tratamiento se sugiere como línea de investigación derivada del presente trabajo.



## **7. Conclusiones**

---



## 7. Conclusiones

---

1. Las **náuseas y vómitos** por quimioterapia continúan siendo un problema sin resolver, especialmente durante la **fase tardía**, con un impacto claro sobre la **calidad de vida** de nuestros pacientes. La percepción de esta situación entre los profesionales sanitarios es todavía pobre.
2. La **prevención** de la emesis se postula como el objetivo principal. El fallo en la **fase aguda** se erige como el factor pronóstico más potente para la emesis en fase tardía. Asimismo, los antecedentes de NVIQ en ciclos previos aumentan sustancialmente el riesgo de sintomatología emética en ciclos posteriores.
3. Otros factores que se confirman cruciales en la génesis de la emesis son el **poder emetógeno** de los antineoplásicos y las **expectativas para la emesis** de los pacientes. El diagnóstico **esófago-gástrico** constituye igualmente un grupo de especial riesgo para la aparición de NVIQ.
4. El **nivel emetógeno** es el principal factor a considerar en la elección de una adecuada terapia antiemética. La aparición de síntomas globales, y de vómitos en particular, está especialmente relacionada con los esquemas de nivel emetógeno alto. Son los esquemas que más frecuentemente impactan en la calidad de vida y los esfuerzos de protección antiemética deben dirigirse hacia ellos.
5. El **irinotecan** se descubre como fármaco de alto poder emetógeno. Su capacidad de generar emesis es mayor de la que se le ha otorgado hasta el momento. Se sugiere su inclusión entre los esquemas de alto poder emetógeno, particularmente cuando emplea en asociación con oxaliplatino y 5-fluorouracilo en el esquema FOLFIRINOX.
6. El peso de factores subjetivos es muy relevante en el origen de las NVIQ. Se sugiere el empleo de las **expectativas para la emesis** como el factor psicológico de referencia, dada su relación con el resto de factores y la posibilidad de establecer un punto de corte claro.
7. Los pacientes con quimioterapia **neoadyuvante** presentan menor riesgo de NVIQ y una probabilidad mucho menor de tener repercusión en la calidad de vida. Se postula que la ausencia de cirugía previa, con lo que conlleva, sería la responsable de este efecto.

8. En el **impacto en la calidad de vida** juega un papel muy importante la duración de la sintomatología y la aparición simultánea de náuseas y vómitos. El esquema AC requiere una atención especial en este sentido.

9. La **Protección Completa**, definida por un grado de náusea  $\leq 2$ , demuestra ser un buen parámetro para la estimación del impacto en la calidad de vida en la práctica clínica, evitando el empleo del cuestionario FLIE.

10. Los tratamientos **altamente** emetógenos (**cisplatino** y **esquema AC**) y los que incluyen **irinotecan** requieren una premedicación más eficaz que la empleada hasta el momento. Se propone el empleo de aprepitant en los tratamientos con cisplatino y la prolongación de la profilaxis en los que reciben irinotecan. Respecto al esquema AC no se puede hacer una propuesta clara sin disponer de más datos sobre la seguridad y eficacia del empleo simultáneo de aprepitant. Se sugiere como propuesta de futuro.

11. La medicación antiemética es segura cuando se administran dosis únicas antes de la quimioterapia. Los efectos adversos, como el **estreñimiento** asociado a los AR-5HT3 o el **insomnio-nerviosismo** vinculado a los corticoides, aparecen cuando se prolonga su empleo. La duración de la profilaxis antiemética debe establecerse, por tanto, de manera individual para cada paciente teniendo en cuenta estos efectos adversos en la evaluación del riesgo-beneficio.

12. El establecimiento temprano de un adecuado **tratamiento de rescate** es crucial para limitar el impacto de los síntomas en la calidad de vida, dada su relación con la duración de los síntomas. Se sugiere su estandarización y la evaluación de su eficacia como un objetivo derivado del presente trabajo de investigación.

## **8. Bibliografía**

---



## 8. Bibliografía

---

- Aapro, M.S., Kirchner, V. & Terrey, J.P. 1994, "The incidence of anticipatory nausea and vomiting after repeat cycle chemotherapy: the effect of granisetron", *British Journal of Cancer*, vol. 69, no. 5, pp. 957-960.
- Aapro, M.S., Grunberg, S.M., Manikhas, G.M., Olivares, G., Suarez, T., Tjulandin, S.A., Bertoli, L.F., Yunus, F., Morrica, B., Lordick, F. & Macciocchi, A. 2006, "A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemo-therapy", *Annals of Oncology*, vol. 17, no. 9, pp. 1441-1449.
- Aapro, M., Fabi, A., Nole, F., Medici, M., Steger, G., Bachmann, C., Roncoroni, S. & Roila, F. 2010, "Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy", *Annals of Oncology*, vol. 21, no. 5, pp. 1083-1088.
- Aapro, M., Molassiotis, A., Dicato, M., Pelaez, I., Rodriguez-Lescure, A., Pastorelli, D., Ma, L., Burke, T., Gu, A., Gascon, P., Roila, F. & PEER investigators 2012, "The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER)", *Annals of Oncology*, vol. 23, no. 8, pp. 1986-1992.
- Aranda Aguilar E., Constela Figueiras M., Cortes-Funes H. Diaz-Rubio García E., Gascon Vilaplana p., Guillém V. and Martin-Algarra S., 2005, "Clinical practice guidelines on antiemetics in oncology", *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 5, no.6, pp. 963-972.
- American Society of Health-System Pharmacy. "ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery", 1999, *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 56, no. 8, pp. 729-764.

- Ballatori, E., Roila, F., Ruggeri, B., Betti, M., Sarti, S., Soru, G., Cruciani, G., Di Maio, M., Andrea, B. & Deuson, R.R. 2007, "The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life", *Supportive Care in Cancer*, vol. 15, no. 2, pp. 179-185.
- Balu, S., Buchner, D., Craver, C. & Gayle, J. 2011, "Palonosetron versus other 5-HT(3) receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer on chemotherapy in a hospital outpatient setting", *Clinical Therapeutics*, vol. 33, no. 4, pp. 443-455.
- Barton, D.L., Thanarajasingam, G., Sloan, J.A., Diekmann, B., Fuloria, J., Kottschade, L.A., Lyss, A.P., Jaslowski, A.J., Mazurczak, M.A., Blair, S.C., Terstriep, S. & Loprinzi, C.L. 2014, "Phase III double-blind, placebo-controlled study of gabapentin for the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy, NCCTG N08C3 (Alliance)", *Cancer*, vol. 120, no. 22, pp. 3575-3583.
- Basch, E., Prestrud, A.A., Hesketh, P.J., Kris, M.G., Feyer, P.C., Somerfield, M.R., Chesney, M., Clark-Snow, R.A., Flaherty, A.M., Freundlich, B., Morrow, G., Rao, K.V., Schwartz, R.N., Lyman, G.H. & American Society of Clinical Oncology 2011, "Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline update", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, no. 31, pp. 4189-4198.
- Billio, A., Morello, E. & Clarke, M.J. 2010, "Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 1, art no. CD006272.
- Bloechl-Daum, B., Deuson, R.R., Mavros, P., Hansen, M. & Herrstedt, J. 2006, "Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 27, pp. 4472-4478.
- Bloomer, J.C., Baldwin, S.J., Smith, G.J., Ayrton, A.D., Clarke, S.E. & Chenery, R.J. 1994, "Characterisation of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of granisetron", *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 38, no. 6, pp. 557-566.
- Blower, P.R. 2002, "5-HT3-receptor antagonists and the cytochrome P450 system: Clinical implications", *Cancer Journal*, vol. 8, no. 5, pp. 405-414.



- Booth, C.M., Clemons, M., Dranitsaris, G., Joy, A., Young, S., Callaghan, W., Trudeau, M. & Petrella, T. 2007, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study", *The Journal of Supportive Oncology*, vol. 5, no. 8, pp. 374-380.
- Borjeson, S., Hursti, T.J., Peterson, C., Fredikson, M., Furst, C.J., Avall-Lundqvist, E. & Steineck, G. 1997, "Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale", *Cancer nursing*, vol. 20, no. 4, pp. 260-266.
- Brearley, S.G., Clements, C.V. & Molassiotis, A. 2008, "A review of patient self-report tools for chemotherapy-induced nausea and vomiting", *Supportive Care in Cancer*, vol. 16, no. 11, pp. 1213-1229.
- Burke, T.A., Wisniewski, T. & Ernst, F.R. 2011, "Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19, no. 1, pp. 131-140.
- Celio, L., Frustaci, S., Denaro, A., Buonadonna, A., Ardizzioia, A., Piazza, E., Fabi, A., Capobianco, A.M., Isa, L., Cavanna, L., Bertolini, A., Bichisao, E., Bajetta, E. & Italian Trials in Medical Oncology Group 2011, "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", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19, no. 8, pp. 1217-1225.
- Chanthawong, S., Subongkot, S. & Sookprasert, A. 2014, "Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting", *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 97, no. 3, pp. 349-355.
- Chawla, S.P., Grunberg, S.M., Gralla, R.J., Hesketh, P.J., Rittenberg, C., Elmer, M.E., Schmidt, C., Taylor, A., Carides, A.D., Evans, J.K. & Horgan, K.J. 2003, "Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting", *Cancer*, vol. 97, no. 9, pp. 2290-2300.
- Chevallier, B. 1993, "The control of acute cisplatin-induced emesis--a comparative study of granisetron and a combination regimen of high-dose metoclopramide and dexamethasone. Granisetron Study Group", *British Journal of Cancer*, vol. 68, no. 1, pp. 176-180.

- Coates, A., Dillenbeck, C.F., McNeil, D.R., Kaye, S.B., Sims, K., Fox, R.M., Woods, R.L., Milton, G.W., Solomon, J. & Tattersall, M.H. 1983, "On the receiving end--II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy", *European Journal of cancer & Clinical Oncology*, vol. 19, no. 11, pp. 1633-1637.
- Cohen, L., de Moor, C.A., Eisenberg, P., Ming, E.E. & Hu, H. 2007, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings", *Supportive Care in Cancer*, vol. 15, no. 5, pp. 497-503.
- Cubeddu, L.X., Pendergrass, K., Ryan, T., York, M., Burton, G., Meshad, M., Galvin, D. & Ciociola, A.A. 1994, "Efficacy of oral ondansetron, a selective antagonist of 5-HT<sub>3</sub> receptors, in the treatment of nausea and vomiting associated with cyclophosphamide-based chemotherapies. Ondansetron Study Group", *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 17, no. 2, pp. 137-146.
- Davidson, W., Teleni, L., Muller, J., Ferguson, M., McCarthy, A.L., Vick, J. & Isenring, E. 2012, "Malnutrition and chemotherapy-induced nausea and vomiting: implications for practice", *Oncology nursing forum*, vol. 39, no. 4, pp. E340-5.
- De Boer-Dennert, M., de Wit, R., Schmitz, P.I., Djontono, J., Beurden, V., Stoter, G. & Verweij, J. 1997, "Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT<sub>3</sub> antagonists", *British Journal of Cancer*, vol. 76, no. 8, pp. 1055-1061.
- De Wit, R., van den Berg, H., Burghouts, J., Nortier, J., Slee, P., Rodenburg, C., Keizer, J., Fonteyn, M., Verweij, J. & Wils, J. 1998, "Initial high anti-emetic efficacy of granisetron with dexamethasone is not maintained over repeated cycles", *British Journal of Cancer*, vol. 77, no. 9, pp. 1487-1491.
- Del Favero, A., Roila, F., Basurto, C., Minotti, V., Ballatori, E., Patoia, L., Tonato, M. & Tognoni, G. 1990, "Assessment of nausea", *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 38, no. 2, pp. 115-120.
- Del Favero, A., Tonato, M. & Roila, F. 1992, "Issues in the measurement of nausea", *British Journal of Cancer. Supplement*, vol. 19, pp. S69-71.

- Dranitsaris G., Joy A., Young S., Clemons, M., Callaghan W. & Petrella, T. 2009 "Identifying Patients at High Risk for Nausea and Vomiting after Chemotherapy: development of a practical prediction tool I. Acute Nausea and Vomiting", *The Journal of Supportive Oncology*, vol. 7, no. 4, pp. 1-8.
- Dranitsaris, G. & Clemons, M. 2014, "Risk prediction models for chemotherapy-induced nausea and vomiting: almost ready for prime time?", *Supportive Care in Cancer*, vol. 22, no. 4, pp. 863-864.
- Dubey, S., Brown, R.L., Esmond, S.L., Bowers, B.J., Healy, J.M. & Schiller, J.H. 2005, "Patient preferences in choosing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer", *The Journal of Supportive Oncology*, vol. 3, no. 2, pp. 149-154.
- Einhorn, L.H., Brames, M.J., Dreicer, R., Nichols, C.R., Cullen, M.T., Jr & Bubalo, J. 2007, "Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer", *Supportive Care in Cancer*, vol. 15, no. 11, pp. 1293-1300.
- Eisenberg, P., Figueroa-Vadillo, J., Zamora, R., Charu, V., Hajdenberg, J., Cartmell, A., Macciocchi, A., Grunberg, S. & 99-04 Palonosetron Study Group 2003, "Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron", *Cancer*, vol. 98, no. 11, pp. 2473-2482.
- Fernández-Marcos, A., Martín, M., Sánchez, J.J., Rodríguez-Lescure, A., Casado, A., López Martín, J.A. & Díaz-Rubio, E. 1996, "Acute and anticipatory emesis in breast cancer patients", *Supportive Care in Cancer*, vol. 4, no. 5, pp. 370-377.
- Fernández-Ortega, P., Caloto, M.T., Chirveches, E., Marquilles, R., Francisco, J.S., Quesada, A., Suarez, C., Zorrilla, I., Gomez, J., Zabaleta, P., Nocea, G. & Llombart-Cussac, A. 2012, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting in Clinical practice: impact on patients' quality of life", *Supportive Care in Cancer*, vol. 20, no. 12, pp. 3141-3148.
- Fraeman, K.H., Nordstrom, B.L., Luo, W., Landis, S.H. & Shantakumar, S. 2013, "Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study", *International Journal of hypertension*, vol. 2013, ID 379252, pp. 1-10.

- Fromme, E.K., Eilers, K.M., Mori, M., Hsieh, Y.C. & Beer, T.M. 2004, "How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 17, pp. 3485-3490.
- García-Gómez, J., Pérez-López, M.E., García-Mata, J. & Isla Casado, D. 2010, "SEOM Clinical guidelines for the treatment of antiemetic prophylaxis in cancer patients receiving chemotherapy.", *Clinical Translational Oncology*, vol. 12, no. 11, pp. 770-774.
- Gilmore, J.W., Peacock, N.W., Gu, A., Szabo, S., Rammage, M., Sharpe, J., Haislip, S.T., Perry, T., Boozan, T.L., Meador, K., Cao, X. & Burke, T.A. 2014, "Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study", *Journal of Oncology Practice*, vol. 10, no. 1, pp. 68-74.
- Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., Pollak, M., Regensteiner, J.G. & Yee, D. 2010, "Diabetes and cancer: a consensus report", *Diabetes care*, vol. 33, no. 7, pp. 1674-1685.
- Glaus, A., Knipping, C., Morant, R., Bohme, C., Lebert, B., Beldermann, F., Glawogger, B., Ortega, P.F., Husler, A. & Deuson, R. 2004, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective", *Supportive Care in Cancer*, vol. 12, no. 10, pp. 708-715.
- Gralla, R.J., Itri, L.M., Pisko, S.E., Squillante, A.E., Kelsen, D.P., Braun, D.W., Jr, Bordin, L.A., Braun, T.J. & Young, C.W. 1981, "Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting", *The New England Journal of medicine*, vol. 305, no. 16, pp. 905-909.
- Gralla, R.J., Osoba, D., Kris, M.G., Kirkbride, P., Hesketh, P.J., Chinnery, L.W., Clark-Snow, R., Gill, D.P., Groshen, S., Grunberg, S., Koeller, J.M., Morrow, G.R., Perez, E.A., Silber, J.H. & Pfister, D.G. 1999, "Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, Clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 17, no. 9, pp. 2971-2994.

- Gralla, R., Lichinitser, M., Van Der Vegt, S., Sleeboom, H., Mezger, J., Peschel, C., Tonini, G., Labianca, R., Macciocchi, A. & Apro, M. 2003, "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", *Annals of Oncology*, vol. 14, no. 10, pp. 1570-1577.
- Griffin, A.M., Butow, P.N., Coates, A.S., Childs, A.M., Ellis, P.M., Dunn, S.M. & Tattersall, M.H. 1996, "On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993", *Annals of Oncology*, vol. 7, no. 2, pp. 189-195.
- Grunberg, S.M., Akerley, W.L., Krailo, M.D., Johnson, K.B., Baker, C.R. & Cariffe, P.A. 1986, "Comparison of metoclopramide and metoclopramide plus dexamethasone for complete protection from cisplatin-induced emesis", *Cancer investigation*, vol. 4, no. 5, pp. 379-385.
- Grunberg, S.M., Deuson, R.R., Mavros, P., Geling, O., Hansen, M., Cruciani, G., Daniele, B., De Pouvourville, G., Rubenstein, E.B. & Daugaard, G. 2004, "Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics", *Cancer*, vol. 100, no. 10, pp. 2261-2268.
- Grunberg, S.M., Osoba, D., Hesketh, P.J., Gralla, R.J., Borjeson, S., Rapoport, B.L., du Bois, A. & Tonato, M. 2005, "Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update", *Supportive Care in Cancer*, vol. 13, no. 2, pp. 80-84.
- Grunberg, S.M. 2007, "Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis", *Annals of Oncology*, vol. 18, no. 2, pp. 233-240.
- Grunberg, S., Warr, D., Gralla, R., Rapoport, B., Hesketh, P., Jordan, K. & Espersen, B. 2011, "Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art.", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19 Suppl 1, pp. S43-S47.
- Haiderali, A., Menditto, L., Good, M., Teitelbaum, A. & Wegner, J. 2011, "Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19, no. 6, pp. 843-851.

- Hartvig, P., Aulin, J., Hugerth, M., Wallenberg, S. & Wagenius, G. 2006, "Fatigue in cancer patients treated with cytotoxic drugs", *Journal of Oncology pharmacy practice*, vol. 12, no. 3, pp. 155-164.
- Hawkins, R. & Grunberg, S. 2009, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: challenges and opportunities for improved patient outcomes", *Clinical Journal of Oncology Nursing*, vol. 13, no. 1, pp. 54-64.
- Hendey, G.W., Donner, N.F. & Fuller, K. 2005, "Clinically significant changes in nausea as measured on a visual analog scale", *Annals of Emergency Medicine*, vol. 45, no. 1, pp. 77-81.
- Hensley, M.L., Schuchter, L.M., Lindley, C., Meropol, N.J., Cohen, G.I., Broder, G., Gradishar, W.J., Green, D.M., Langdon, R.J., Jr, Mitchell, R.B., Negrin, R., Sztatowski, T.P., Thigpen, J.T., Von Hoff, D., Wasserman, T.H., Winer, E.P. & Pfister, D.G. 1999, "American Society of Clinical Oncology Clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 17, no. 10, pp. 3333-3355.
- Hesketh, P.J., Harvey, W.H., Harker, W.G., Beck, T.M., Ryan, T., Bricker, L.J., Kish, J.A., Murphy, W.K., Hainsworth, J.D. & Haley, B. 1994, "A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of high-dose cisplatin-induced emesis", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 12, no. 3, pp. 596-600.
- Hesketh, P.J., Gralla, R.J., du Bois, A. & Tonato, M. 1998, "Methodology of antiemetic trials: response assessment, evaluation of new agents and definition of chemotherapy emetogenicity", *Supportive Care in Cancer*, vol. 6, no. 3, pp. 221-227.
- Hesketh, P.J. 1999, "Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to Clinical practice", *The Oncologist*, vol. 4, no. 3, pp. 191-196.
- Hesketh, P.J., Grunberg, S.M., Gralla, R.J., Warr, D.G., Roila, F., de Wit, R., Chawla, S.P., Carides, A.D., Janus, J., Elmer, M.E., Evans, J.K., Beck, K., Reines, S., Horgan, K.J. & Aprepitant Protocol 052 Study Group 2003, "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", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 21, no. 22, pp. 4112-4119.

- 
- Hesketh, P.J. 2008, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting", *The New England Journal of medicine*, vol. 358, no. 23, pp. 2482-2494.
- Hesketh, P.J., Aapro, M., Street, J.C. & Carides, A.D. 2010, "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", *Supportive Care in Cancer*, vol. 18, no. 9, pp. 1171-1177.
- Hilarius, D.L., Kloeg, P.H., van der Wall, E., van den Heuvel, J.J., Gundy, C.M. & Aaronson, N.K. 2012, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily Clinical practice: a community hospital-based study", *Supportive Care in Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 107-117.
- Hofman, M., Morrow, G.R., Roscoe, J.A., Hickok, J.T., Mustian, K.M., Moore, D.F., Wade, J.L. & Fitch, T.R. 2004, "Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester Cancer Center--Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices", *Cancer*, vol. 101, no. 4, pp. 851-857.
- Hollen, P.J., Gralla, R.J., Kris, M.G., McCoy, S., Donaldson, G.W. & Moinpour, C.M. 2005, "A comparison of visual analogue and numerical rating scale formats for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): does format affect patient ratings of symptoms and quality of life?", *Quality of Life Research*, vol. 14, no. 3, pp. 837-847.
- IGAR "Cisplatin-induced delayed emesis: pattern and prognostic factors during three subsequent cycles. Italian Group for Antiemetic Research", 1994, *Annals of Oncology*, vol. 5, no. 7, pp. 585-589.
- IGAR "Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research", 1995, *Annals of Oncology*, vol. 6, no. 8, pp. 805-810.
- IGAR "Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. Italian Group for Antiemetic Research", 2000, *The New England Journal of medicine*, vol. 342, no. 21, pp. 1554-1559.
- Jacobsen, P.B. & Redd, W.H. 1988, "The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting", *Cancer Investigation*, vol. 6, no. 3, pp. 329-336.

- Jordan, N.S., Schauer, P.K., Schauer, A., Nightingale, C., Golub, G., Martin, R.S. & Williams, H.M. 1985, "The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 3, no. 4, pp. 559-561.
- Jordan, K., Gralla, R., Jahn, F. & Molassiotis, A. 2014, "International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): Content and implementation in daily routine practice", *European Journal of Pharmacology*, vol. 722, pp. 197-202.
- Junker, A. & Wiedemann, G. 1999, "Antiemetic guidelines: A cooperation between a non-university hospital (Klinikum Remscheid) and a university center (Medical University of Lübeck) in Germany", vol. 5, no. 3, pp. 125-127.
- Kris, M.G., Tyson, L.B., Gralla, R.J., Clark, R.A., Allen, J.C. & Reilly, L.K. 1983, "Extrapyramidal reactions with high-dose metoclopramide", *The New England Journal of medicine*, vol. 309, no. 7, pp. 433-434.
- Kris, M.G., Gralla, R.J., Clark, R.A., Tyson, L.B., O'Connell, J.P., Wertheim, M.S. & Kelsen, D.P. 1985, "Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 3, no. 10, pp. 1379-1384.
- Kris, M.G., Gralla, R.J., Clark, R.A., Tyson, L.B. & Groshen, S. 1987, "Antiemetic control and prevention of side effects of anti-cancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone. A double-blind, randomized trial", *Cancer*, vol. 60, no. 11, pp. 2816-2822.
- Kris, M.G., Cubeddu, L.X., Gralla, R.J., Cupissol, D., Tyson, L.B., Venkatraman, E. & Homesley, H.D. 1996, "Are more antiemetic trials with a placebo necessary? Report of patient data from randomized trials of placebo antiemetics with cisplatin", *Cancer*, vol. 78, no. 10, pp. 2193-2198.
- Kris, M.G., Hesketh, P.J., Herrstedt, J., Rittenberg, C., Einhorn, L.H., Grunberg, S., Koeller, J., Olver, I., Borjeson, S. & Ballatori, E. 2005, "Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy", *Supportive Care in Cancer*, vol. 13, no. 2, pp. 85-96.



- Kris, M.G., Hesketh, P.J., Somerfield, M.R., Feyer, P., Clark-Snow, R., Koeller, J.M., Morrow, G.R., Chinnery, L.W., Chesney, M.J., Gralla, R.J. & Grunberg, S.M. 2006, "American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 18, pp. 2932-2947.
- Kris, M.G., Urba, S.G. & Schwartzberg, L.S. 2011, "Clinical roundtable monograph. Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a post-MASCC 2010 discussion", *Clinical advances in hematology & Oncology*, vol. 9, no. 1, pp. suppl 1-15.
- Latreille, J., Stewart, D., Laberge, F., Hoskins, P., Rusthoven, J., McMurtrie, E., Warr, D., Yelle, L., Walde, D. & Shepherd, F. 1995, "Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy", *Supportive Care in Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 307-312.
- Leslie, W.T. 1992, "Chemotherapy in older cancer patients", *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, vol. 6, no. 2 Suppl, pp. 74-80.
- Lindley, C.M., Hirsch, J.D., O'Neill, C.V., Transau, M.C., Gilbert, C.S. & Osterhaus, J.T. 1992, "Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis", *Quality of Life Research*, vol. 1, no. 5, pp. 331-340.
- Lindley, C., McCune, J.S., Thomason, T.E., Lauder, D., Sauls, A., Adkins, S. & Sawyer, W.T. 1999, "Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients", *Cancer practice*, vol. 7, no. 2, pp. 59-65.
- López-Roig, S., Terol, M.C., Pastor, M.A., Neipp, M.C., Massutí, B., Rodríguez-Marín, J., Leyda, J.I., Martín-Aragón, M. y Sitges, E. 2000, "Ansiedad y depresión. Validación de la escala HAD en pacientes oncológicos". *Journal of Health Psychology*, vol. 12, no. 2, pp. 127-155.
- Majem, M., Moreno, M.E., Calvo, N., Feliu, A., Perez, J., Mangués, M.A. & Barnadas, A. 2011, "Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19, no. 12, pp. 1983-1990.

- Malik, I.A., Khan, W.A., Qazilbash, M., Ata, E., Butt, A. & Khan, M.A. 1995, "Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial", *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 18, no. 2, pp. 170-175.
- Martin, A.R., Pearson, J.D., Cai, B., Elmer, M., Horgan, K. & Lindley, C. 2003, "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", *Supportive Care in Cancer*, vol. 11, no. 8, pp. 522-527.
- Miner, W.D. & Sanger, G.J. 1986, "Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism", *British Journal of Pharmacology*, vol. 88, no. 3, pp. 497-499.
- Molassiotis, A., Coventry, P.A., Stricker, C.T., Clements, C., Eaby, B., Velders, L., Rittenberg, C. & Gralla, R.J. 2007, "Validation and psychometric assessment of a short Clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC antiemesis tool", *Journal of Pain and Symptom Management*, vol. 34, no. 2, pp. 148-159.
- Molassiotis, A., Saunders, M.P., Valle, J., Wilson, G., Lorigan, P., Wardley, A., Levine, E., Cowan, R., Loncaster, J. & Rittenberg, C. 2008, "A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre", *Supportive Care in Cancer*, vol. 16, no. 2, pp. 201-208.
- Molassiotis, A., Stamataki, Z. & Kontopantelis, E. 2013, "Development and preliminary validation of a risk prediction model for chemotherapy-related nausea and vomiting", *Supportive Care in Cancer*, vol. 21, no. 10, pp. 2759-2767.
- Montgomery, G.H. & Bovbjerg, D.H. 2003, "Expectations of chemotherapy-related nausea: emotional and experiential predictors", *Annals of Behavioral Medicine*, vol. 25, no. 1, pp. 48-54.
- Morrow, G.R. 1985, "The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy", *Cancer*, vol. 55, no. 12, pp. 2766-2770.

- Morrow, G.R., Lindke, J. & Black, P.M. 1991, "Anticipatory nausea development in cancer patients: replication and extension of a learning model", *British Journal of Psychology*, vol. 82, no. 1, pp. 61-72.
- Morrow, G.R., Roscoe, J.A., Hynes, H.E., Flynn, P.J., Pierce, H.I. & Burish, T. 1998a, "Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: a study of community practice", *Supportive Care in Cancer*, vol. 6, no. 1, pp. 46-50.
- Morrow, G.R., Roscoe, J.A., Kirshner, J.J., Hynes, H.E. & Rosenbluth, R.J. 1998b, "Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics", *Supportive Care in Cancer*, vol. 6, no. 3, pp. 244-247.
- Multinational Association of *Supportive Care in Cancer* (MASCC). MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2013. Available at [www.mascc.org/antiemetic-guidelines](http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical practice guidelines in Oncology. Antiemesis v.1.2013. Available at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf)
- Navari, R.M., Madajewicz, S., Anderson, N., Tchekmedyian, N.S., Whaley, W., Garewal, H., Beck, T.M., Chang, A.Y., Greenberg, B. & Caldwell, K.C. 1995, "Oral ondansetron for the control of cisplatin-induced delayed emesis: a large, multicenter, double-blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 13, no. 9, pp. 2408-2416.
- Navari, R.M. 2009, "Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments", *Drugs*, vol. 69, no. 5, pp. 515-533.
- Navari, R.M., Gray, S.E. & Kerr, A.C. 2011, "Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial", *The Journal of Supportive Oncology*, vol. 9, no. 5, pp. 188-195.
- Navari, R.M., Nagy, C.K. & Gray, S.E. 2013, "The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy", *Supportive Care in Cancer*, vol. 21, no. 6, pp. 1655-1663.
- Nevidjon, B. & Chaudhary, R. 2010, "Controlling emesis: evolving challenges, novel strategies", *The Journal of Supportive Oncology*, vol. 8, no. 4 Suppl 2, pp. 1-10.

- Olver, I., Molassiotis, A., Aapro, M., Herrstedt, J., Grunberg, S. & Morrow, G. 2011, "Antiemetic research: future directions", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19 Suppl 1, pp. S49-55.
- Osoba, D., Zee, B., Pater, J., Warr, D., Latreille, J. & Kaizer, L. 1997, "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", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 15, no. 1, pp. 116-123.
- Petrella, T., Clemons, M., Joy A., Young S., Callaghan W. & Dranitsaris, G. 2009, "Original Research: Identifying Patients at High Risk for Nausea and Vomiting after Chemotherapy: the development of a practical validated prediction tool II. Delayed Nausea and Vomiting", *The Journal of Supportive Oncology*, vol. 7, no. 4, pp. 9-16.
- Poli-Bigelli, S., Rodrigues-Pereira, J., Carides, A.D., Julie Ma, G., Eldridge, K., Hipple, A., Evans, J.K., Horgan, K.J., Lawson, F. & Aprepitant Protocol 054 Study Group 2003, "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*, vol. 97, no. 12, pp. 3090-3098.
- Pollera, C.F. & Giannarelli, D. 1989, "Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model", *Cancer*, vol. 64, no. 5, pp. 1117-1122.
- Razavi, D., Delvaux, N., Farvacques, C., De Brier, F., Van Heer, C., Kaufman, L., Derde, M.P., Beauduin, M. & Piccart, M. 1993, "Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 11, no. 7, pp. 1384-1390.
- Roila, F., Tonato, M., Cognetti, F., Cortesi, E., Favalli, G., Marangolo, M., Amadori, D., Bella, M.A., Gramazio, V. & Donati, D. 1991, "Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 9, no. 4, pp. 675-678.

- Roila, F., Warr, D., Aapro, M., Clark-Snow, R.A., Einhorn, L., Gralla, R.J., Herrstedt, J., Saito, M. & Tonato, M. 2011, "Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy (single-day chemotherapy regimens only)", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19 Suppl 1, pp. S57-62.
- Roscoe, J.A., Hickok, J.T. & Morrow, G.R. 2000a, "Patient expectations as predictor of chemotherapy-induced nausea", *Annals of Behavioral Medicine*, vol. 22, no. 2, pp. 121-126.
- Roscoe, J.A., Morrow, G.R., Hickok, J.T. & Stern, R.M. 2000b, "Nausea and vomiting remain a significant Clinical problem: trends over time in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in 1413 patients treated in community Clinical practices", *Journal of Pain and Symptom Management*, vol. 20, no. 2, pp. 113-121.
- Roscoe, J.A., Bushunow, P., Morrow, G.R., Hickok, J.T., Kuebler, P.J., Jacobs, A. & Banerjee, T.K. 2004, "Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma", *Cancer*, vol. 101, no. 11, pp. 2701-2708.
- Roscoe, J.A., Morrow, G.R., Colagiuri, B., Heckler, C.E., Pudlo, B.D., Colman, L., Hoelzer, K. & Jacobs, A. 2010, "Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea", *Supportive Care in Cancer*, vol. 18, no. 7, pp. 869-876.
- Roscoe, J.A., Morrow, G.R., Aapro, M.S., Molassiotis, A. & Olver, I. 2011, "Anticipatory nausea and vomiting", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19, no. 10, pp. 1533-1538.
- Rozzi, A., Nardoni, C., Corona, M., Restuccia, M.R., Fabi, A., Bria, E., Minniti, G. & Lanzetta, G. 2011, "Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in glioblastoma patients treated with temozolomide: a phase II study", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19, no. 5, pp. 697-701.
- Ruff, P., Paska, W., Goedhals, L., Pouillart, P., Riviere, A., Vorobiof, D., Bloch, B., Jones, A., Martin, C. & Brunet, R. 1994, "Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multi-centre double-blind, randomised, parallel-group study. The Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group", *Oncology*, vol. 51, no. 1, pp. 113-118.

- Sanger, G.J. & Andrews, P.L. 2006, "Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge", *Autonomic Neuroscience*, vol. 129, no. 1-2, pp. 3-16.
- SEOM, Libro Blanco de la Oncología en España, 2007. Ed. Dispublic S.L., Madrid.
- Schipper, H., Clinch, J., McMurray, A. & Levitt, M. 1984, "Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 2, no. 5, pp. 472-483.
- Schnell, F.M. 2003, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control", *The Oncologist*, vol. 8, no. 2, pp. 187-198.
- Schwartzberg, L.S. 2007, "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: which antiemetic for which therapy?", *Oncology*, vol. 21, no. 8, pp. 946-53; discussion 954, 959, 962 passim.
- Schwartzberg, L.S., Grunberg, S.M. & Kris, M.G. 2011, "Recent advances and updated guidelines in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting", *Clinical advances in hematology & Oncology*, vol. 9, no. 11 Suppl 27, pp. 1-14; quiz 15-6.
- Schwartzberg, L.S., Jacobs, P., Matsouka, P., Azevedo, W. & Pinto, A. 2012, "The role of second-generation 5-HT3 receptor antagonists in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in hematological malignancies", *Critical reviews in Oncology/hematology*, vol. 83, no. 1, pp. 59-70.
- Seynaeve, C., Schuller, J., Buser, K., Porteder, H., Van Belle, S., Sevelde, P., Christmann, D., Schmidt, M., Kitchener, H. & Paes, D. 1992, "Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. Ondansetron Study Group", *British Journal of Cancer*, vol. 66, no. 1, pp. 192-197.
- Sullivan, J.R., Leyden, M.J. & Bell, R. 1983, "Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion", *The New England Journal of medicine*, vol. 309, no. 13, pp. 796.

- Tina Shih, Y.C., Xu, Y. & Elting, L.S. 2007, "Costs of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting among working-age cancer patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy", *Cancer*, vol. 110, no. 3, pp. 678-685.
- Tonato, M., Roila, F. & Del Favero, A. 1991, "Methodology of antiemetic trials: a review", *Annals of Oncology*, vol. 2, no. 2, pp. 107-114.
- Vardy, J., Chiew, K.S., Galica, J., Pond, G.R. & Tannock, I.F. 2006, "Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy", *British Journal of Cancer*, vol. 94, no. 7, pp. 1011-1015.
- Wang, S.C. & Borison, H.L. 1952, "A new concept of organization of the central emetic mechanism: recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides", *Gastroenterology*, vol. 22, no. 1, pp. 1-12.
- Warr, D.G., Street, J.C. & Carides, A.D. 2011, "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", *Supportive Care in Cancer*, vol. 19, no. 6, pp. 807-813.
- Wilcox, P.M., Fetting, J.H., Nettesheim, K.M. & Abeloff, M.D. 1982, "Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma", *Cancer treatment reports*, vol. 66, no. 8, pp. 1601-1604.
- Wood, J.M., Chapman, K. & Eilers, J. 2011, "Tools for assessing nausea, vomiting, and retching", *Cancer nursing*, vol. 34, no. 1, pp. E14-24.
- Yang, L.P. & Scott, L.J. 2009, "Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting", *Drugs*, vol. 69, no. 16, pp. 2257-2278.
- Yeh, Y.C., Blouin, G.C. & Reddy, P. 2014, "Evidence to support use of palonosetron over generic serotonin type 3-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting", *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 71, no. 6, pp. 500-506.

Zee, B., Mok, T., Lai, M., Chak, K., Lee, J.J., Li, Z. & Yeo, W. 2003, "1365/EORTC QLQ-C30 vs. Functional Living Index for Emesis (FLIE) in Symptom Control Studies", *Quality of Life Research*, vol. 12, no. 7, Abstracts: 10th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL), pp. p. 813.

Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. 1983, "The hospital anxiety and depression scale.", *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 67, no. 6, pp. 361-370.



**Anexos**

---



## Anexo 1. Cuestionarios a cumplimentar en el Hospital de día

### a) Cuestionario a rellenar por el farmacéutico

Fecha y día de la semana					Nº encuesta	
Edad		Sexo <input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer		Raza <input type="checkbox"/> Blanca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Otros		
Peso (kg)	Peso ideal (kg)	Peso dosif IMC > 30	Talla (cm)	SC (m <sup>2</sup> )	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
Estado civil <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Religioso <input type="checkbox"/> Separado <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> Viudo						
Diagnóstico						
ECOG 0 1 2 3 4 5			Estadio I II III IV			
Nº de ciclo		Nº de línea de QMT				
Intención de la QMT <input type="checkbox"/> Aduvante <input type="checkbox"/> Neoadyuvante <input type="checkbox"/> Paliativa <input type="checkbox"/> Mantenimiento <input type="checkbox"/> Desconocida						
QMT previa <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			Náuseas o vómitos asociados <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
Nivel emetógeno _____			Náuseas o vómitos anticipatorios <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
<b>Régimen de quimioterapia. Nivel emetógeno _____</b>						
Fármaco	Dosis		Volumen final (mL) Medio de dilución	Tiempo Velocidad infusión (mL/h)		
	Por sc/kg	Total				
<b>Régimen pre-antiemesis</b>			<b>Régimen Post-antiemesis</b>			
1 = Ondansetron + Corticoide + Aprepitant ± Otros 2 = Palonosetron + Corticoide + Aprepitant ± Otros 3 = Ondansetron + Corticoide ± Otros 4 = Palonosetron + Corticoide ± Otros 5 = Ondansetron ± Otros 6 = Palonosetron ± Otros 7 = Corticoide ± Otros 8 = Otros ± Otros <b>OTROS</b> incluye los siguientes fármacos: Metoclopramida; Benzodiazepinas; Haloperidol; Tietilperazina; Clorpromazina			9 = Ondansetron + Corticoide + Aprepitant 10 = Corticoide + Aprepitant tras Palonosetron 11 = Ondansetron + Corticoide 12 = Corticoide tras Palonosetron 13 = Ondansetron 14 = Corticoide 15 = Corticoide + Aprepitant 16 = Ondansetron + Aprepitant 17 = Aprepitant tras Palonosetron 18 = Corticoide + Metoclopramida 19 = Metoclopramida 20 = Otros			
<b>Comorbilidades</b>		<b>Patologías relacionadas con emesis</b>				
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> IR	<input type="checkbox"/> Problemas de vértigo o equilibrio	<input type="checkbox"/> Migraña			
<input type="checkbox"/> EPOC	<input type="checkbox"/> IH	<input type="checkbox"/> Hiper o hipotiroidismo	<input type="checkbox"/> Reflujo gastroesofágico			
<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> IC	<input type="checkbox"/> Obstrucción GI	<input type="checkbox"/> Desequilibrio electrolítico			
<input type="checkbox"/> Otros		<input type="checkbox"/> Afectación SNS	<input type="checkbox"/> Desequilibrio metabólico			
<b>Medicación habitual</b>						
			<b>Benzodiazepinas</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
			<b>Opiáceos</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			

## Anexo 1. Cuestionarios a cumplimentar en el Hospital de día

### b) Cuestionario a rellenar por el paciente

Rellene los siguientes campos y marque con una X la respuesta correcta cuando proceda:

Fecha y día de la semana		Nº encuesta
Fecha de nacimiento		
¿Suele marearse cuando viaja en coche y tiende a vomitar?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> A veces
En comparación con sus familiares o amigos diría que suele vomitar		<input type="checkbox"/> Menos <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Más
Si es usted mujer y ha estado embarazada: ¿tuvo náuseas o vómitos durante sus embarazos?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
¿Cree que experimentará náuseas o vómitos hoy o en los próximos días?	1	Estoy casi seguro/a de que NO
	2	Es improbable
	3	Tengo alguna probabilidad
	4	Probablemente
	5	Estoy casi seguro/a de que SI
¿Ha comido algo antes del tratamiento? Indique la hora y el tipo de comida (ej: Café y bollo a las 9 am)		
¿Suele experimentar náuseas con algún tipo de alimento?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Señale el tipo de alimento con el que le ocurre:		
¿Cuántas horas ha dormido esta última noche previa al tratamiento? _____ horas		
¿Cuántas horas suele dormir? _____ horas		
¿Se siente adormilado/a en estos momentos?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Indique el número de bebidas alcohólicas que suele tomar por semana		_____ Vino /semana _____ Cervezas / semana _____ Alcohol alta graduación / semana
¿Ha tenido alguna cirugía en los últimos 3 meses con anestesia general?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso de respuesta afirmativa, señale cuál y cuándo		
Tuvo náuseas o vómitos tras la cirugía		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Ha recibido quimioterapia con anterioridad? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		¿Tuvo náuseas o vómitos? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Está recibiendo radioterapia en estos días?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso de respuesta afirmativa señale dónde		<input type="checkbox"/> Cabeza y cuello <input type="checkbox"/> Tórax <input type="checkbox"/> Abdomen <input type="checkbox"/> Extremidades <input type="checkbox"/> Pelvis <input type="checkbox"/> Otros
¿Ha recibido radioterapia antes? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		¿Tuvo náuseas/vómitos durante la radioterapia? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Está recibiendo tratamiento hormonal al mismo tiempo que la quimioterapia?		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Indique su situación profesional actual:		<input type="checkbox"/> Activo <input type="checkbox"/> Inactivo <input type="checkbox"/> Otros
Anote cualquier otra cosa que quiera señalar		

## Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos

Nº encuesta

### Diario de recogida de náuseas y vómitos

Este diario ha sido elaborado para recoger adecuadamente las náuseas y los vómitos que pueda presentar tras la administración de la quimioterapia. Queremos evaluar también la repercusión que han tenido en su calidad de vida cuando se presenten. El periodo de seguimiento será de 5 días (120 horas) tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Día 0	Día +1 Fase aguda	Día +2	Día +3	Día +4	Día +5 Fase tardía
Administración del tratamiento	Rellenar los síntomas de las primeras 24h	<b>Registro de medicación:</b> deberá llenar el día y hora en que tomó medicación por un inadecuado control de náuseas y vómitos (diferente a la que su médico le dijo que tomara de manera establecida).			Rellenar los síntomas tardíos (del día+1 al +5)
	24h	48h	72h	96h	120h
	Fase aguda	Fase tardía (4 días)			

Estas son las definiciones usadas en el formulario:

**Vómitos:** expulsión de contenido del estómago a través de la boca.

**Náusea:** sensación de que va a vomitar.

*Por favor, responda todas las preguntas. No hay respuestas correctas o incorrectas, lo importante es su opinión. Algunas preguntas son escalas y tienen un estilo un poco distinto. Se trata de señalar con un número la opción que más se acerque a su experiencia.*

*Si tiene alguna duda sobre cómo y cuándo rellenar este formulario, pregúntenos. Una vez completado puede entregarlo durante su siguiente estancia en la Clínica o enviarlo por fax (948 175278), correo electrónico ([mgarcia@unav.es](mailto:mgarcia@unav.es)) o correo postal (Avda. Pío XII 36. 31008. Pamplona)*

Fecha del tratamiento:

Día / Mes / Año

Día de la semana

Hora de inicio QMT:

Hora de fin QMT:

**Observaciones** (una vez finalizado el cuestionario puede anotar aquí cualquier otra cosa que quiera señalar)

## Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos

La herramienta MASCC Antiemesis (MAT) \_\_\_\_\_

Por favor, conteste las siguientes preguntas el día siguiente a recibir la quimioterapia el:

Día	Mes	Día de la semana

**Náuseas y vómitos durante las primeras 24 horas después de la quimioterapia:**

Este apartado se refiere a las primeras 24h después del inicio de la quimioterapia

1. ¿Ha **vomitado** en las 24h posteriores a la quimioterapia?      Sí       No

---

2. Si ha vomitado durante las 24h siguientes a la quimioterapia, ¿cuántas **veces** lo ha hecho?

Escriba el número de veces en este recuadro

---

3. ¿Ha tenido **náuseas** durante las 24h posteriores a la quimioterapia?      Sí       No

---

4. Si ha tenido náuseas, por favor, marque o escriba el número que más se acerca a su experiencia. ¿Cuántas náuseas ha tenido en las últimas 24 horas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ninguna										El máximo posible	

Escriba el número en este recuadro

- Anote el día y la hora en que aparecieron y finalizaron los vómitos durante los 5 días de seguimiento:

	Día	Hora	Observaciones
<b>Primer vómito</b>			
<b>Último vómito</b>			

- Anote el día y la hora en que aparecieron y finalizaron las náuseas durante los 5 días de seguimiento:

	Día	Hora	Observaciones
<b>Inicio de las náuseas</b>			
<b>Fin de las náuseas</b>			

- Si ha presentado **vómitos** en estas primeras 24h, rellene la **página 6** de este cuestionario (Calidad de vida medida con el cuestionario FLIE)
- Si ha presentado náuseas en estas primeras 24h, rellene la **página 5**
- Si no ha presentado ningún síntoma no es preciso que rellene esas páginas.

2

## Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos

La herramienta MASCC Antiemesis (MAT)

Por favor, conteste las siguientes preguntas  
4 días después de recibir la quimioterapia el:

Día	Mes	Día de la semana

### Náuseas y vómitos tardíos:

Este apartado se refiere al periodo que abarca desde el día siguiente a la quimioterapia hasta 4 días después. Así que no debe tener en cuenta los síntomas que aparecieron en las primeras 24h

5. ¿Ha **vomitado** a partir de las 24h tras la quimioterapia o incluso más tarde?

Sí

No

6. Si ha vomitado durante este periodo de tiempo, ¿cuántas **veces** lo ha hecho?

Escriba el número de veces en este recuadro

7. ¿Ha tenido **náuseas** a partir de las 24h tras la quimioterapia o incluso más tarde?

Sí

No

8. Si ha tenido náuseas, por favor, marque o escriba el número que más se acerca a su experiencia. ¿Cuántas náuseas tuvo durante este periodo?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna										El máximo posible

Escriba el número en este recuadro

- Si ha presentado vómitos en estos días (del +1 al +5), por favor, rellene la **página 8** de este cuestionario (Calidad de vida medida con el cuestionario FLIE)
- Si ha presentado náuseas en estos días (del +1 al +5), por favor, rellene la **página 7**.
- Si no ha presentado ningún síntoma no es preciso que rellene esas páginas.

**Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos**

Hoja de registro de <b>Medicación</b> para el control de náuseas y vómitos		
<p>Anote la medicación que ha tomado para controlar las náuseas o vómitos a lo largo de estos 5 días. Anote primero la medicación que su médico le recetó de manera fija. En la <b>segunda parte</b> de la tabla debe anotar la que tuvo necesidad de tomar por un control inadecuado de los síntomas: es importante que registre el <b>día y la hora exacta</b> en la que tuvo que tomarla</p>		
MEDICACIÓN indicada por su médico		
Día	Hora o Pauta	Nombre comercial, dosis y forma farmacéutica (Comprimidos, Cápsulas, Ampollas )
MEDICACIÓN que tuvo necesidad de tomar por aparición de náuseas y vómitos		
Día	Hora	Nombre comercial, dosis y forma farmacéutica (Comprimidos, Cápsulas, Ampollas )
Medicación que se emplea <u>frecuentemente</u> para el control de náuseas y vómitos:		
Zofran® Zydys comp (Ondansetron) Emend® comp (Aprepitant) Primperan® comp (Metoclopramida) Fortecortin® comp o ampollas (Dexametasona) Urbason® comp (Metilprednisolona)		
Registro de efectos adversos		
Señale con una x los efectos adversos que ha experimentado a lo largo de estos 5 días tras el tratamiento de quimioterapia		
<input type="checkbox"/> Ardor en el estómago	<input type="checkbox"/> Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/> Cansancio
<input type="checkbox"/> Estreñimiento	<input type="checkbox"/> Ansiedad	<input type="checkbox"/> Somnolencia
<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Nerviosismo	<input type="checkbox"/> Fiebre
<input type="checkbox"/> Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> Insomnio	<input type="checkbox"/> Mareo
<input type="checkbox"/> Otros (señale cuales): _____		<input type="checkbox"/> Vértigo
		<input type="checkbox"/> Escalofríos

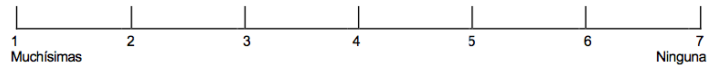


## Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos

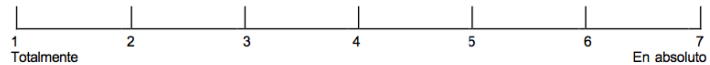
A rellenar sólo si ha presentado **náuseas** en las primeras 24h

**Cuestionario de Calidad de Vida (FLIE) Día +1**  
Las siguientes preguntas corresponden a las 24h siguientes al inicio del tratamiento

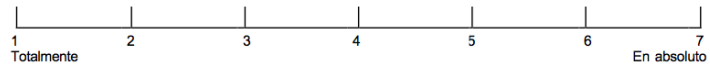
1. ¿Cuántas **náuseas** ha tenido en estas 24h posteriores al tratamiento?



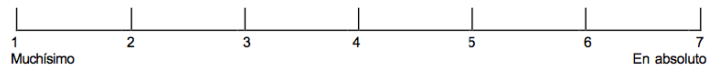
2. ¿Le han impedido las **náuseas** mantener sus actividades habituales de ocio o diversión?



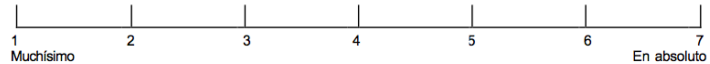
3. ¿Le han obligado las **náuseas** a omitir alguna comida o le han impedido llevar a cabo las pequeñas tareas del hogar?



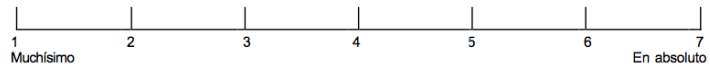
4. ¿Cuánto le han afectado las **náuseas** para disfrutar de una comida en estas 24 horas?



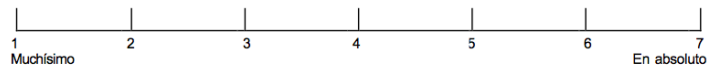
5. ¿Cuánto le han afectado las **náuseas** para disfrutar de una bebida refrescante?



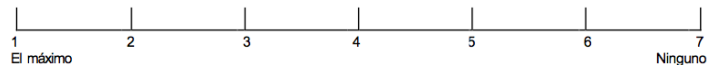
6. ¿Cuánto han influido las **náuseas** en su disposición de pasar tiempo con la familia y los amigos?



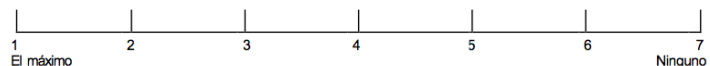
7. ¿Le han afectado las **náuseas** en su funcionamiento diario?



8. Señale en qué grado las **náuseas** han supuesto un problema para usted (personalmente).



9. Señale en qué grado las **náuseas** han supuesto un problema para sus seres más cercanos

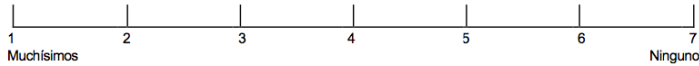


## Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos

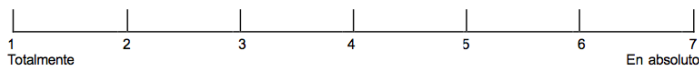
A rellenar sólo si ha presentado **vómitos** en las primeras 24h

**Cuestionario de Calidad de Vida (FLIE) Día +1**  
 Las siguientes preguntas corresponden a las 24h siguientes al tratamiento.

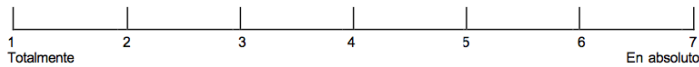
10. ¿Cuántos **vómitos** ha tenido en estas 24h posteriores al tratamiento?



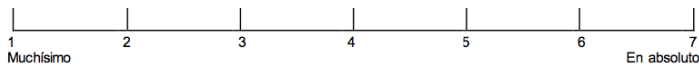
11. ¿Le han impedido los **vómitos** mantener sus actividades habituales de ocio o diversión?



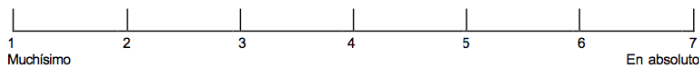
12. ¿Le han impedido los **vómitos** realizar sus habituales tareas del hogar?



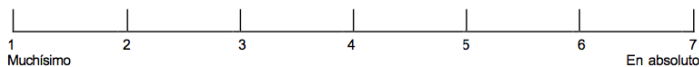
13. ¿Cuánto le han afectado los **vómitos** para disfrutar de una comida en estas 24 horas?



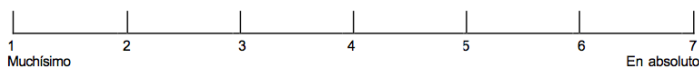
14. ¿Cuánto le han afectado los **vómitos** para disfrutar de una bebida refrescante?



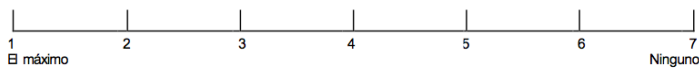
15. ¿Cuánto han influido los **vómitos** en su disposición de pasar tiempo con la familia y los amigos?



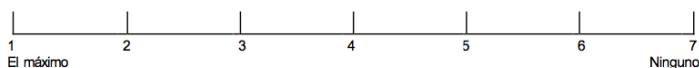
16. ¿Le han afectado los **vómitos** en su funcionamiento diario?



17. Señale en qué grado los **vómitos** han supuesto un problema para usted (personalmente).



18. Señale en qué grado los **vómitos** han supuesto un problema para sus seres más cercanos

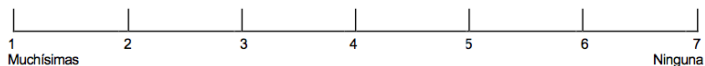


## Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos

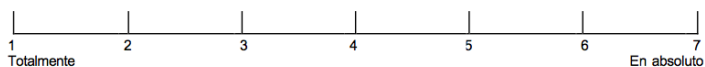
A rellenar sólo si ha presentado **náuseas** en la fase tardía (entre los días +1 a +5):

**Cuestionario de Calidad de Vida (FLIE) Día +1 al día +5**  
Las siguientes preguntas se refieren a los días 1-5 tras el tratamiento

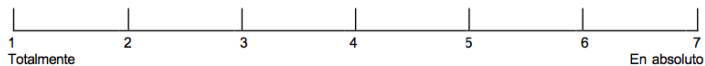
1. ¿Cuántas **náuseas** ha tenido en estos días posteriores al tratamiento?



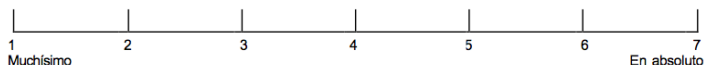
2. ¿Le han impedido las **náuseas** mantener sus actividades habituales de ocio o diversión?



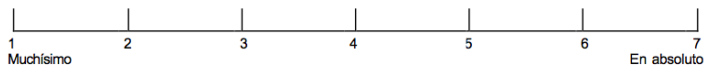
3. ¿Le han impedido las **náuseas** realizar alguna comida o llevar a cabo pequeñas tareas del hogar?



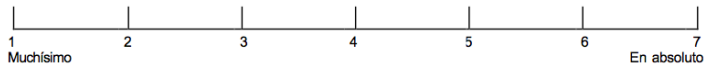
4. ¿Cuánto le han afectado las **náuseas** para disfrutar de una comida en estos días?



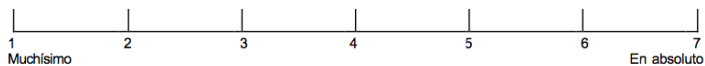
5. ¿Cuánto le han afectado las **náuseas** para disfrutar de una bebida refrescante?



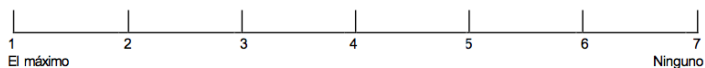
6. ¿Cuánto han influido las **náuseas** en su disposición de pasar tiempo con la familia y los amigos?



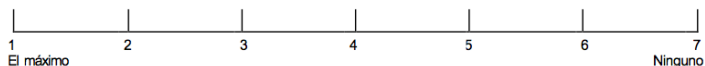
7. ¿Le han afectado las **náuseas** en su funcionamiento diario?



8. Señale en qué grado las **náuseas** han supuesto un problema para usted (personalmente).



9. Señale en qué grado las **náuseas** han supuesto un problema para sus seres más cercanos

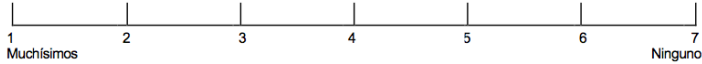


**Anexo 2. Diario de recogida de náuseas y vómitos**

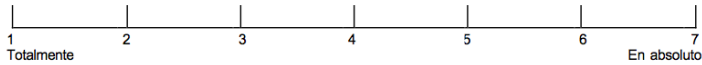
A rellenar sólo si ha presentado **vómitos** en la fase tardía (entre los días +1 a +5):

**Cuestionario de Calidad de Vida (FLIE) Día +1 al día +5**  
 Las siguientes preguntas se refieren a los días 1-5 tras el tratamiento.

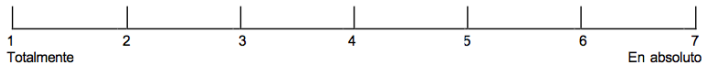
10. ¿Cuántos **vómitos** ha tenido en estos días posteriores al tratamiento?



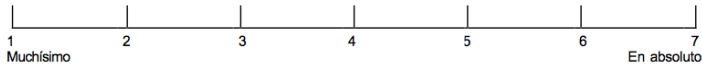
11. ¿Le han impedido los **vómitos** mantener sus actividades habituales de ocio o diversión?



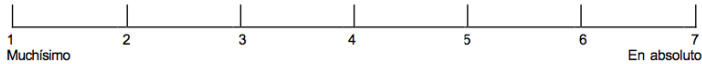
12. ¿Le han impedido los **vómitos** realizar sus habituales tareas del hogar?



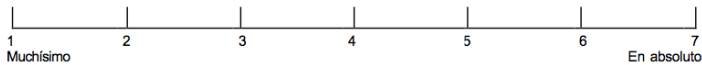
13. ¿Cuánto le han afectado los **vómitos** para disfrutar de una comida en estos días?



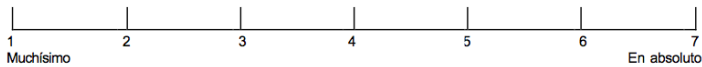
14. ¿Cuánto le han afectado los **vómitos** para disfrutar de una bebida refrescante?



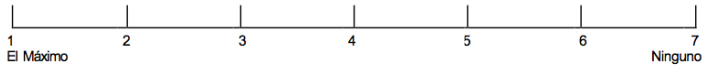
15. ¿Cuánto han influido los **vómitos** en su disposición de pasar tiempo con la familia y los amigos?



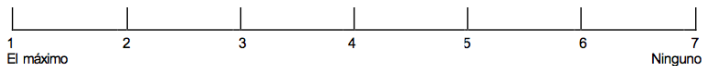
16. ¿Le han afectado los **vómitos** en su funcionamiento diario?



17. Señale en qué grado los **vómitos** han supuesto un problema para usted (personalmente).



18. Señale en qué grado los **vómitos** han supuesto un problema para sus seres más cercanos

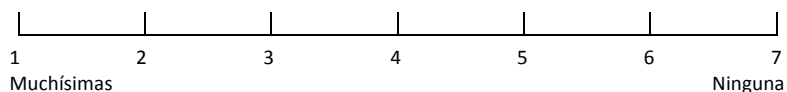


**Anexo 3.*****Clasificación del número de vómitos según CTCAE 4.03***

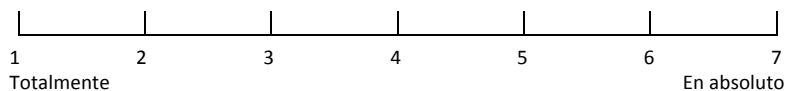
Grado	Vómitos
1	1-2 episodios (separados por 5 minutos) en 24h
2	3-5 episodios (separados por 5 minutos) en 24h
3	≥ 6 episodios (separados por 5 minutos) en 24h, sonda naso-gástrica, nutrición parenteral total o ingreso hospitalario
4	Compromiso vital; intervención urgente indicada

**Anexo 4. FLIE (*Functional Living Index-Emesis*)**

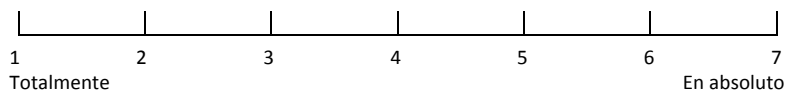
1. ¿Cuántas náuseas ha tenido en estas 24h posteriores al tratamiento?



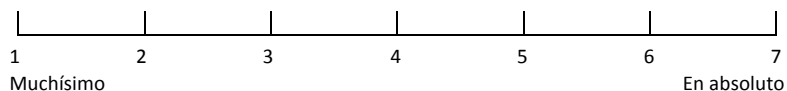
2. ¿Le han impedido las náuseas mantener sus actividades habituales de ocio o diversión?



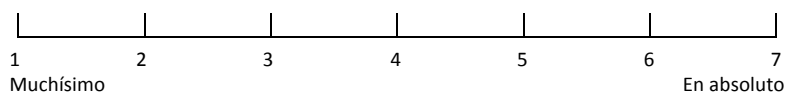
3. ¿Le han obligado las náuseas a omitir alguna comida o le han impedido llevar a cabo las pequeñas tareas del hogar?



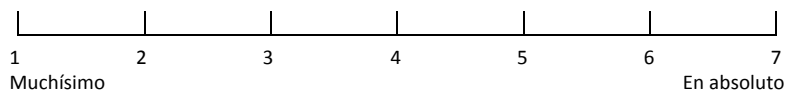
4. ¿Cuánto le han afectado las náuseas para disfrutar de una comida?



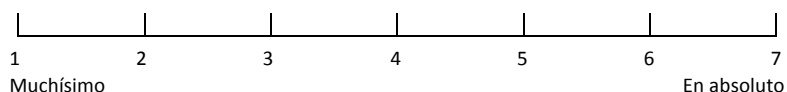
5. ¿Cuánto le han afectado las náuseas para disfrutar de una bebida refrescante?



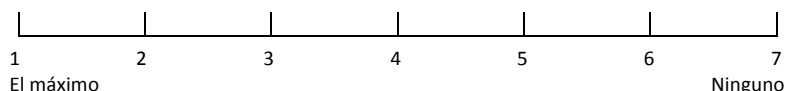
6. ¿Cuánto han influido las náuseas en su disposición de pasar tiempo con la familia y los amigos?



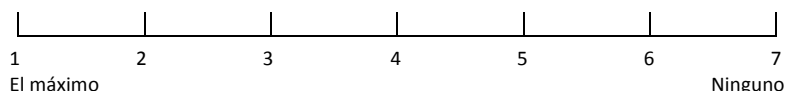
7. ¿Le han afectado las náuseas en su funcionamiento diario?



8. Señale en qué grado las náuseas han supuesto un problema para usted (personalmente).

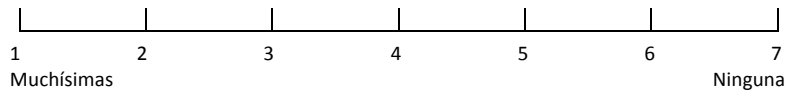


9. Señale en qué grado las náuseas han supuesto un problema para sus seres más cercanos

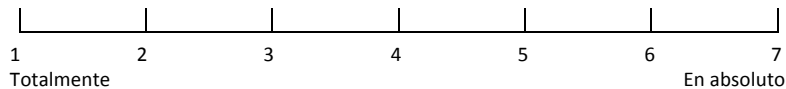


#### Anexo 4. FLIE (*Functional Living Index-Emesis*)

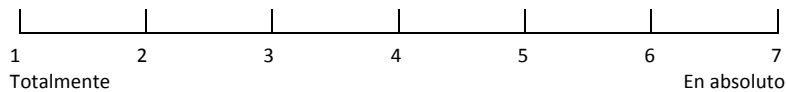
10. ¿Cuántos **vómitos** ha tenido en estas 24h posteriores al tratamiento?



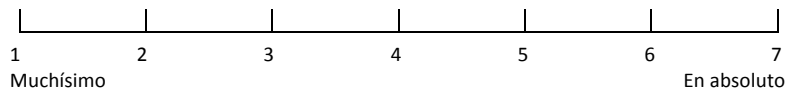
11. ¿Le han impedido los **vómitos** mantener sus actividades habituales de ocio o diversión?



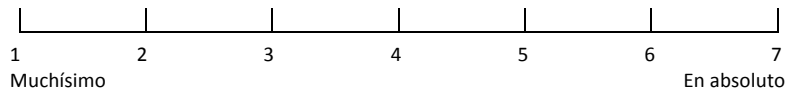
12. ¿Le han impedido los **vómitos** realizar sus habituales tareas del hogar?



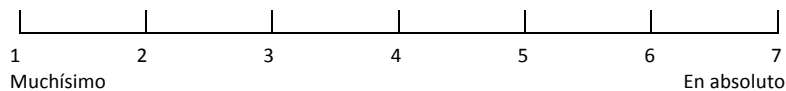
13. ¿Cuánto le han afectado los **vómitos** para disfrutar de una comida?



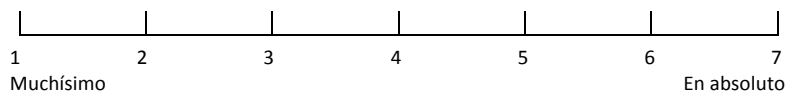
14. ¿Cuánto le han afectado los **vómitos** para disfrutar de una bebida refrescante?



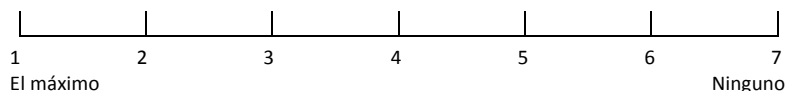
15. ¿Cuánto han influido los **vómitos** en su disposición de pasar tiempo con la familia y los amigos?



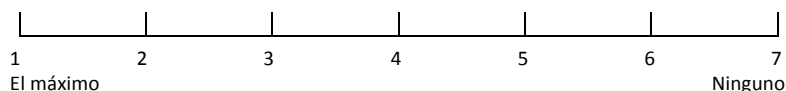
16. ¿Le han afectado los **vómitos** en su funcionamiento diario?



17. Señale en qué grado los **vómitos** han supuesto un problema para usted (personalmente).



18. Señale en qué grado los **vómitos** han supuesto un problema para sus seres más cercanos



## Anexo 5.

<b><i>Clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO 2007)</i></b>	
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	<18,5
Normo peso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25 – 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27 – 29,9
Obesidad grado I	30 – 34,9
Obesidad grado II	35 – 39,9
Obesidad grado III (mórbida)	40 – 49,9
Obesidad grado IV (extrema)	>50

## Anexo 6.

<b><i>Adaptación de la clasificación de tumores de NCCN según su localización anatómica</i></b>	
1.	Cabeza y cuello
2.	Colorrectal (CCR)
3.	Esófago-Gástrico
4.	Ginecológicos
5.	Hepatobiliares
6.	Mama
7.	Mesotelioma pleural maligno
8.	Microcítico de pulmón
9.	No microcítico de pulmón (CNMP)
10.	Enfermedad de Paget (extramamaria)
11.	Páncreas
12.	Próstata
13.	Tiroides
14.	Vejiga-Urotelio



**Anexo 7.*****Escala ECOG de valoración del estado general del paciente***

ECOG 0	Actividad normal sin limitaciones
ECOG 1	Limitación de actividades que requieren gran esfuerzo físico Capaz de realizar trabajos ligeros
ECOG 2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado No puede realizar trabajos aunque sean ligeros Permanece levantado más del 50% del día
ECOG 3	Limitación en las actividades de autocuidado Sintomático Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día
ECOG 4	Completamente imposibilitado Puede precisar hospitalización Encamado la mayor parte del día
ECOG 5	El paciente está moribundo o morirá en horas

Publicada en 1982 por *Eastern Cooperative Oncology Group*. Validada por la OMS

**Anexo 8.*****Clasificación Funcional NYHA***

Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

**Anexo 9.****Clasificación de la National Kidney Foundation (NKF)**

Estadio	GFR-MDRD (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Descripción
1	>90	Normal
2	60-89	Leve descenso en GFR
3	30-59	Moderado descenso en GFR
4	15-29	Grave descenso en GFR
5	<15	Fallo renal

**GFR** = *Glomerular filtration rate* (tasa de filtración glomerular)

**Anexo 10.****Clasificación Child-Pugh (Insuficiencia hepática)**

Grado	Puntos
<b>A</b> Enfermedad bien compensada	5-6
<b>B</b> Compromiso funcional significativo	7-9
<b>C</b> Enfermedad descompensada	10-15

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	≤ 2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

**Nota.** La disponibilidad de los valores analíticos necesarios para establecer la clasificación Child Pugh no fue total. Por ello se empleó una versión modificada siguiendo el siguiente criterio: si dos de los parámetros analíticos (bilirrubina, albúmina o INR) estaban dentro de la normalidad, como ningún paciente presentaba encefalopatía el día del tratamiento, la función se consideró normal.

### Anexo 11. Escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (HAD)

*Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se ha sentido en la última semana. No hay respuestas buenas ni malas. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde deprisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.*

<b>A. Me siento tenso/a o nervioso/a</b>		<b>D. Me siento lento/a y torpe</b>	
Casi todo el día	3	Gran parte del día	3
Gran parte del día	2	A menudo	2
De vez en cuando	1	A veces	1
Nunca	0	Nunca	0
<b>D. Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre</b>		<b>A. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos en el estómago"</b>	
Igual que antes	0	Nunca	0
No tanto como antes	1	Sólo en algunas ocasiones	1
Solamente un poco	2	A menudo	2
Ya no disfruto con nada	3	Muy a menudo	3
<b>A. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder</b>		<b>D. He perdido interés por mi aspecto personal</b>	
Sí y muy intenso	3	Completamente	3
Sí, pero no muy intenso	2	No me cuido como debiera hacerlo	2
Sí, pero no me preocupa	1	Es posible que no me cuido como debiera	1
No siento nada de eso	0	Me cuido como siempre lo he hecho	0
<b>D. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas</b>		<b>A. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme</b>	
Igual que siempre	0	Realmente mucho	3
Actualmente algo menos	1	Bastante	2
Actualmente mucho menos	2	No mucho	1
Actualmente en absoluto	3	En absoluto	0
<b>A. Tengo la cabeza llena de preocupaciones</b>		<b>D. Tengo ilusión por las cosas</b>	
Casi todo el día	3	Como siempre	0
Gran parte del día	2	Algo menos que antes	1
De vez en cuando	1	Mucho menos que antes	2
Nunca	0	En absoluto	3
<b>D. Me siento alegre</b>		<b>A. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor</b>	
Nunca	3	Muy a menudo	3
Muy pocas veces	2	Con cierta frecuencia	2
En algunas ocasiones	1	Raramente	1
Gran parte del día	0	Nunca	0
<b>A. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente</b>		<b>D. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o un buen programa de radio o de televisión</b>	
Siempre	0	A menudo	0
A menudo	1	Algunas veces	1
Raras veces	2	Pocas veces	2
Nunca	3	Casi nunca	3

## Anexo 12. Grupos de premedicación

### El día de la QMT justo ANTES del tratamiento

		Hilarius*	
1	Ondansetrón + Corticoide + Aprepitant ± Otros	A	Triple terapia
2	Palonosetrón + Corticoide + Aprepitant ± Otros	A	Triple terapia
3	Ondansetrón + Corticoide ± Otros	B	Doble terapia
4	Palonosetrón + Corticoide ± Otros	B	Doble terapia
5	Ondansetrón ± Otros	C	Monoterapia
6	Palonosetrón ± Otros	C	Monoterapia
7	Corticoide ± Otros	D	Monoterapia
8	Otros	R	

OTROS. Se incluyen fármacos como: metoclopramida, benzodiazepinas, haloperidol, tietilperazina y clorpromazina

\*Se anota la categoría asignada en el trabajo de Hilarius para la comparación de resultados
















### Los DIAS SIGUIENTES al tratamiento

		Hilarius	
1	Ondansetrón + Corticoide	B	Doble terapia
2	Palonosetrón* + Corticoide	B	Doble terapia
3	Ondansetrón	C	Monoterapia
4	Palonosetrón*	C	Monoterapia
5	Corticoide	D	Monoterapia
6	Corticoide + Aprepitant ± Otros	E	Doble terapia
7	Corticoide + Metoclopramida ± Otros	-	Doble terapia
8	Metoclopramida	R	Monoterapia

\* Dada la semivida de eliminación del palonosetrón se consideró que se mantenía durante 48 h tras su administración

## Anexo 12. BIS

### Premedicación DOCETAXEL según protocolo CUN

	Día anterior al tratamiento con Docetaxel		Día del tratamiento con Docetaxel			Día posterior al tratamiento con Docetaxel	
	Desayuno 	Noche 	Desayuno 	1 hora antes del tratamiento con docetaxel	Noche 	Desayuno 	Noche 
Urbason- 40 mg		1 	1 	1 	1 	1 	1 
Ranitidina- 300mg		1 			1 		1 

## Anexo 13.

**Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con emesis (n 44)**

	Esquema	Nº Total Pacientes	Nº pacientes con NV
1.	Adriamicina – Ciclofosfamida	1	1
2.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino	1	1
3.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Gemcitabina	2	1
4.	Bevacizumab	6	1 (17%)
5.	Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel	4	1
6.	Bevacizumab – Irinotecan	1	1
7.	Cabazitaxel	1	1
8.	Capecitabina – Docetaxel – Oxaliplatino	1	1
9.	Capecitabina – Gemcitabina – Oxaliplatino	2	1
10.	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)	13	3 (23%)
11.	Carboplatino – Docetaxel	3	1
12.	Carboplatino – Paclitaxel	9	2 (22%)
13.	Carboplatino – Pemetrexed	6	1 (17%)
14.	Cetuximab – Irinotecan	1	1
15.	Ciclofosfamida – Docetaxel	5	1 (20%)
16.	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)	10	5 (50%)
17.	Cisplatino	3	2
18.	Cisplatino – Gemcitabina	3	1
19.	Cisplatino – Pemetrexed	5	3 (60%)
20.	Docetaxel	12	3 (25%)
21.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)	1	1
22.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)	16	6 (37,5%)
23.	Gemcitabina	2	1
24.	Gemcitabina – Irinotecan	1	1
25.	Gemcitabina – Oxaliplatino	6	1 (17%)
26.	Irinotecan – Mitomicina	1	1
27.	Paclitaxel	1	1

Se anota el porcentaje en los esquemas que se administraron a 5 pacientes o más.

	Esquema	Nº Total Pacientes	Nº pacientes con NV
	Pacientes con <b>Cisplatino</b>	16	6 (37,5%)
	Pacientes con <b>Platinos</b>	90	24 (27%)
	Pacientes con <b>Antraciclinas</b>	17	8 (47%)
	Pacientes con <b>Irinotecan</b>	24	11 (46%)

## Anexo 14.

**Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con vómitos (n 18)**

	Esquema	Nº Total Pacientes	Nº pacientes con Vómitos
1.	Adriamicina – Ciclofosfamida	1	1
2.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino	1	1
3.	Carboplatino – Pemetrexed	6	1 (17%)
4.	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)	10	3 (30%)
5.	Cisplatino	3	1
6.	Cisplatino – Gemcitabina	3	1
7.	Cisplatino – Pemetrexed	5	3 (60%)
8.	Docetaxel	12	1 (8%)
9.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)	1	1
10.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)	16	5 (31%)

Se anota el porcentaje en los esquemas que se administraron a 5 pacientes o más.

	Esquema	Nº Total Pacientes	Nº pacientes con NV
	Pacientes con <b>Cisplatino</b>	16	5 (31%)
	Pacientes con <b>Platinos</b>	90	12 (13%)
	Pacientes con <b>Antraciclinas</b>	17	5 (29%)
	Pacientes con <b>Irinotecan</b>	24	6 (25%)

**Anexo 15.*****Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con náuseas (n 42)***

	<b>Esquema</b>	<b>Nº Total Pacientes</b>	<b>Nº pacientes con Náuseas</b>
1.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Gemcitabina	2	1
2.	Bevacizumab	6	1 (17%)
3.	Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel	4	1
4.	Bevacizumab – Irinotecan	1	1
5.	Cabazitaxel	1	1
6.	Capecitabina – Docetaxel – Oxaliplatino	1	1
7.	Capecitabina – Gemcitabina – Oxaliplatino	2	1
8.	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)	13	3 (23%)
9.	Carboplatino – Docetaxel	3	1
10.	Carboplatino – Paclitaxel	9	2 (22%)
11.	Carboplatino – Pemetrexed	6	1 (17%)
12.	Cetuximab – Irinotecan	1	1
13.	Ciclofosfamida – Docetaxel	5	1 (20%)
14.	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)	10	2 (20%)
15.	Cisplatino	3	1
16.	Docetaxel	12	2 (17%)
17.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)	16	1 (6,25%)
18.	Gemcitabina	2	1
19.	Gemcitabina – Irinotecan	1	1
20.	Gemcitabina – Oxaliplatino	6	1 (17%)
21.	Irinotecan – Mitomicina	1	1
22.	Paclitaxel	1	1

Se anota el porcentaje en los esquemas que se administraron a 5 pacientes o más. Son los mismos esquemas de los pacientes que presentaron sintomatología (Cfr. Anexo 13)

	<b>Esquema</b>	<b>Nº Total Pacientes</b>	<b>Nº pacientes con NV</b>
	Pacientes con <b>Cisplatino</b>	16	1 (6,25%)
	Pacientes con <b>Platinos</b>	90	12 (13%)
	Pacientes con <b>Antraciclinas</b>	17	3 (18%)
	Pacientes con <b>Irinotecan</b>	24	5 (21%)

**Anexo 16.****Tabla comparativa de esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con emesis (n 44) vs. pacientes con vómitos (n 18)**

	<b>Pacientes con cualquier síntoma(n 44)</b>	<b>Pacientes que llegaron a presentar vómitos (n 18)</b>
1.	Adriamicina – Ciclofosfamida	Adriamicina – Ciclofosfamida
2.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino	Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino
3.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Gemcitabina	
4.	Bevacizumab	
5.	Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel	
6.	Bevacizumab – Irinotecan	
7.	Cabazitaxel	
8.	Capecitabina – Docetaxel – Oxaliplatino	
9.	Capecitabina – Gemcitabina – Oxaliplatino	
10.	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)	
11.	Carboplatino – Docetaxel	
12.	Carboplatino – Paclitaxel	
13.	Carboplatino – Pemetrexed	Carboplatino – Pemetrexed
14.	Cetuximab – Irinotecan	
15.	Ciclofosfamida – Docetaxel	
16.	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)
17.	Cisplatino	Cisplatino
18.	Cisplatino – Gemcitabina	Cisplatino – Gemcitabina
19.	Cisplatino – Pemetrexed	Cisplatino – Pemetrexed
20.	Docetaxel	Docetaxel
21.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)
22.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)
23.	Gemcitabina	
24.	Gemcitabina – Irinotecan	
25.	Gemcitabina – Oxaliplatino	
26.	Irinotecan – Mitomicina	
27.	Paclitaxel	



**Anexo 17.**

**Tabla comparativa de los esquemas antineoplásicos que originaron síntomas en cada una de las fases**

	Síntomas en fase aguda	Síntomas en fase tardía	Síntomas en el periodo global
1.	Adriamicina – Ciclofosfamida	Adriamicina – Ciclofosfamida	Adriamicina – Ciclofosfamida
2.		Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino	Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino
3.		Adriamicina Liposomal Pegilada – Gemcitabina	Adriamicina Liposomal Pegilada – Gemcitabina
4.	Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab
5.		Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel	Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel
6.	Bevacizumab – Irinotecan	Bevacizumab – Irinotecan	Bevacizumab – Irinotecan
7.		Cabazitaxel	Cabazitaxel
8.		Capecitabina – Docetaxel – Oxaliplatino	Capecitabina – Docetaxel – Oxaliplatino
9.		Capecitabina – Gemcitabina – Oxaliplatino	Capecitabina – Gemcitabina – Oxaliplatino
10.	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)
11.		Carboplatino – Docetaxel	Carboplatino – Docetaxel
12.		Carboplatino – Paclitaxel	Carboplatino – Paclitaxel
13.	Carboplatino – Pemetrexed	Carboplatino – Pemetrexed	Carboplatino – Pemetrexed
14.	Cetuximab – Irinotecan	Cetuximab – Irinotecan	Cetuximab – Irinotecan
15.	Ciclofosfamida – Docetaxel		Ciclofosfamida – Docetaxel
16.	Ciclofosfamida – Epirubicina	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)
17.		Cisplatino	Cisplatino
18.		Cisplatino – Gemcitabina	Cisplatino – Gemcitabina
19.	Cisplatino – Pemetrexed	Cisplatino – Pemetrexed	Cisplatino – Pemetrexed
20.		Docetaxel	Docetaxel
21.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)
22.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)
23.		Gemcitabina	Gemcitabina
24.	Gemcitabina – Irinotecan	Gemcitabina – Irinotecan	Gemcitabina – Irinotecan
25.	Gemcitabina – Oxaliplatino	Gemcitabina – Oxaliplatino	Gemcitabina – Oxaliplatino
26.	Irinotecan – Mitomicina	Irinotecan – Mitomicina	Irinotecan – Mitomicina
27.	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel

## Anexo 18.

**Esquemas antineoplásicos recibidos por los pacientes con ICV (n 31)**

	Esquema	Nº Total Pacientes	Nº pacientes con ICV
1.	Adriamicina – Ciclofosfamida	1	1
2.	Adriamicina Liposomal Pegilada – Carboplatino	1	1
3.	Bevacizumab	6	1 (17%)
4.	Bevacizumab – Carboplatino – Paclitaxel	4	1
5.	Bevacizumab – Irinotecan	1	1
6.	Capecitabina – Oxaliplatino (CAPOX)	13	2 (15%)
7.	Carboplatino – Docetaxel	3	1
8.	Carboplatino – Paclitaxel	9	1 (11%)
9.	Carboplatino – Pemetrexed	6	1 (17%)
10.	Cetuximab – Irinotecan	1	1
11.	Ciclofosfamida – Docetaxel	5	1
12.	Ciclofosfamida – Epirubicina (EC)	10	4 (40%)
13.	Cisplatino	3	2
14.	Cisplatino – Pemetrexed	5	1
15.	Docetaxel	12	3 (25%)
16.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan (FOLFIRI)	1	1
17.	Fluorouracilo/Leucovorin – Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFOXIRI)	16	4 (25%)
18.	Gemcitabina	2	1
19.	Gemcitabina – Irinotecan	1	1
20.	Gemcitabina – Oxaliplatino	6	1 (17%)
21.	Paclitaxel	1	1

Se anota el porcentaje en los esquemas que se administraron a 5 pacientes o más.

	Esquema	Nº Total Pacientes	Nº pacientes con NV
	Total pacientes con <b>Cisplatino</b>	16	3 (19%)
	Total pacientes con <b>Platinos</b>	90	15 (17%)
	Total pacientes con <b>Antraciclinas</b>	17	6 (35%)
	Total pacientes con <b>Irinotecan</b>	24	8 (33%)