



---

**ESTUDIO PROSPECTIVO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO PARA  
VALORAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE PALONOSETRÓN  
MÁS APREPITANT VERSUS GRANISETRÓN EN LA PROFILAXIS  
DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN EL  
TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS.**

---

**TESIS DOCTORAL**

**Doctorando: María Concepción Tenorio Núñez**

**Director de tesis: Francisco Javier López Jiménez**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL  
MADRID, 2013**

---

*A mi esposo Javier,  
a mis padres,  
y a mis hermanas Carmen y Belén.*

## AGRADECIMIENTOS

---

- En primer lugar y muy especialmente a mi Director de tesis, al profesor Javier López Jiménez, por brindarme la oportunidad de realizar la tesis abriéndome las puertas a la investigación y la docencia, por su dedicación y guía constantes en la realización de este proyecto.
- A mi tutora durante la residencia, la Dra. Herrera Puente por su apoyo y ánimo continuos.
- A los pacientes por su paciencia, comprensión y generosidad al compartir su experiencia en la enfermedad para la mejora de futuros pacientes; por ser verdadero estímulo de nuestra vocación.
- A los médicos adjuntos, residentes, enfermeras, farmacéuticos y demás personal sanitario del Hospital Ramón y Cajal, especialmente al Servicio de Hematología y Hemoterapia, por su inestimable ayuda.
- A los médicos y personal sanitario de los centros hospitalarios que colaboraron en este estudio multicéntrico.
- A MSD y a Italfármaco por proporcionar respectivamente el aprepitant y el palonosetrón para llevar a cabo este ensayo clínico.

Muchas gracias a todos.

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>3</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLAS</b> .....	<b>10</b>
<b>FIGURAS</b> .....	<b>12</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>20</b>
1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS NVIQ/R EN EL TPH .....	21
a) <i>Mediadores periféricos</i> .....	21
b) <i>Zonas centrales</i> .....	21
c) <i>Diferencia entre emesis aguda y demorada</i> .....	24
2. ESTUDIO DE LAS NVIQ/R EN EL TPH .....	26
a) <i>Problemas en la estimación NVIQ/R en el TPH</i> .....	26
b) <i>Periodos de estudio</i> .....	27
c) <i>Criterios de respuesta</i> .....	28
3. FACTORES INFLUYENTES DE LA EMESIS EN EL TPH .....	32
A) <i>RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO</i> .....	32
a) <i>Emetogenicidad de la quimioterapia</i> .....	32
b) <i>Emetogenicidad de la radioterapia</i> .....	36
B) <i>RELACIONADOS CON EL PACIENTE</i> .....	39
a) <i>Sexo</i> .....	39
b) <i>Edad</i> .....	40
c) <i>Antecedentes personales</i> .....	40
d) <i>Náuseas y vómitos anticipatorios</i> .....	41
e) <i>Genética y farmacodinámica</i> .....	41

---

f) Tratamientos concomitantes.....	42
C) OTRAS VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO.....	42
a) DMSO .....	43
b) Profilaxis y tratamiento de las infecciones.....	43
c) Profilaxis frente la enfermedad injerto contra huésped.....	44
d) Mucositis y su tratamiento.....	44
4. VALORACIÓN DE LAS NVIQ/R.....	45
a) <i>Magnitud del problema</i> .....	45
b) <i>La dificultad de las náuseas</i> .....	46
c) <i>Sistemas de valoración de las NVIQ/R</i> .....	46
c) <i>Sistemas de medida de la calidad de vida de las NVIQ en el TPH</i> .....	51
d) <i>Evaluación de las NVIQ/R en estudios en TPH</i> .....	55
5. ANTIEMÉTICOS EN EL TPH.....	57
A) ANTIEMÉTICOS DE LA ERA PRE-SETRÓN.....	57
a) Características de los antieméticos de la era pre-setrón.....	57
Antagonistas de receptores de dopamina .....	58
Proclorperazina.....	58
Metoclopramida.....	59
Butirofenonas.....	60
Olanzapina.....	61
Domperidona.....	61
Antieméticos sin actividad eminentemente antidopaminérgica.....	62
Cannabinoides.....	62
Benzodiazepinas .....	62
Antihistamínicos.....	62
Corticoides.....	63
b) Estudios de antiemesis en TPH en la era pre-setrón.....	64
B) ANTIEMÉTICOS EN LA ÉPOCA DE LOS SETRONES .....	66
a) Características de los antagonistas selectivos del receptor de serotonina tipo 3.....	66
b) Corticoides en combinación con antagonistas del 5-HT <sub>3</sub> -R.....	70
c) Estudios de antiemesis en TPH con antagonistas del 5-HT <sub>3</sub> -R con/sin corticoides.....	71
Estudios no comparativos.....	72
Ondansetrón.....	72

---

Granisetrón.....	73
Dolasetrón.....	74
Tropisetrón.....	75
Palonosetrón.....	76
Estudios comparativos.....	80
Estudios comparativos con antieméticos de la era pre-setrón.....	80
Estudios comparativos entre los distintos antagonistas 5-HT <sub>3</sub> -R.....	82
C) ANTIEMESIS EN LA ERA POSTSETRÓN.....	88
a) Características de los antagonistas de los receptores NK-1.....	88
Aprepitant.....	88
b) Estudios de eficacia antiemética del aprepitant en TPH.....	92
c) Triple terapia con palonosetrón, aprepitant y dexametasona en TPH.....	98
6. GUÍAS CLÍNICAS DE ANTIEMESIS EN TPH.....	103
<b>CAPÍTULO II: OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO.....</b>	<b>107</b>
OBJETIVOS.....	108
<b>CAPÍTULO III: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>109</b>
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	110
<b>CAPÍTULO IV: DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>111</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	112
<b>CAPÍTULO V: PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>114</b>
1. SELECCIÓN DE LA COHORTE DE ESTUDIO.....	115
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	118
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	120
4. ALEATORIZACIÓN.....	124
5. ENMASCARAMIENTO.....	124
6. GRUPOS DE INTERVENCIÓN.....	125
a) <i>Grupo experimental</i> .....	125
b) <i>Grupo control</i> .....	125
7. ANALÍTICAS Y EXPLORACIONES DURANTE EL ESTUDIO.....	127
a) <i>Evaluación preliminar (pre-estudio)</i> .....	127

---

b)	<i>Evaluación durante el tratamiento con los fármacos del estudio</i> .....	127
c)	<i>Evaluación fin de tratamiento</i> .....	127
d)	<i>Evaluación final del estudio o por discontinuación</i> .....	127
8.	<b>HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD</b> .....	129
a)	<i>Diario NVIQ</i> .....	129
b)	<i>Escala analógica visual</i> .....	129
c)	<i>Cuestionario FLI-E</i> .....	130
9.	<b>DEFINICIONES</b> .....	131
10.	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	133
a)	<i>Tamaño muestral</i> .....	133
b)	<i>Estratificación</i> .....	133
c)	<i>Variables</i> .....	133
d)	<i>Comparaciones basales</i> .....	134
	<b>CAPÍTULO VI: RESULTADOS</b> .....	<b>135</b>
1.	<b>MUESTRA DEL ESTUDIO</b> .....	136
a)	<i>Número de pacientes</i> .....	136
b)	<i>Calidad de los datos recogidos</i> .....	136
c)	<i>Características basales de los pacientes</i> .....	136
2.	<b>RESPUESTA COMPLETA</b> .....	139
3.	<b>EMESIS</b> .....	141
a)	<i>Frecuencia de emesis según periodos de estudio</i> .....	141
b)	<i>Emesis diaria</i> .....	142
c)	<i>Intensidad de la emesis</i> .....	143
d)	<i>Medicación de rescate</i> .....	144
e)	<i>Probabilidad de permanecer sin vómitos</i> .....	145
4.	<b>NÁUSEAS</b> .....	146
a)	<i>Náuseas significativas (EAV &gt;25 mm)</i> .....	146
b)	<i>Cualquier náusea</i> .....	147
c)	<i>Náuseas globales</i> .....	149
5.	<b>PROTECCIÓN TOTAL</b> .....	150
6.	<b>INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO EN LA RC</b> .....	152

---

a)	<i>Acondicionamiento: tipo de QT</i> .....	152
b)	<i>Otras variables con influencia sobre la emesis</i> .....	154
7.	<b>EFFECTOS SECUNDARIOS</b> .....	156
a)	<i>Clínicos</i> .....	156
b)	<i>Alteraciones bioquímicas</i> .....	158
c)	<i>Injerto</i> .....	159
8.	<b>IMPACTO DE LAS NVIQ SOBRE LA CALIDAD DE VIDA (CUESTIONARIO FLI-E)</b> .....	161
	<b>CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN</b> .....	163
1.	<b>EPIDEMIOLOGÍA DEL CONTROL DE LAS NVIQ EN EL TPH: NECESIDAD DE NUEVAS ESTRATEGIAS.</b> .....	164
2.	<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: LA BÚSQUEDA DE NUEVAS PAUTAS DE PROFILAXIS PARA EL CONTROL DE LAS NVIQ DEL TPH.</b> .....	166
3.	<b>PARTICULARIDADES CLÍNICAS DEL TPH RELEVANTES EN EL ESTUDIO DE LAS NVIQ/R</b> .....	169
A)	<i>TIPO DE PACIENTES: EXPOSICIÓN PREVIA A QT</i> .....	169
B)	<i>IMPORTANCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ACONDICIONAMIENTO</i> .....	170
a)	Quimioterapia a dosis elevadas.....	170
b)	Importancia de los fármacos utilizados y la duración de los esquemas de acondicionamiento.....	171
c)	Solapamiento de fases aguda y demorada.....	172
d)	Radioterapia.....	173
C)	<i>IMPORTANCIA DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y LAS MEDIDAS DE VALORACIÓN DE EFICACIA</i> .....	173
a)	Factores de confusión.....	173
b)	Criterios de valoración de eficacia.....	174
4.	<b>EFICACIA DE LAS PAUTAS DE ANTIEMÉTICOS EN TPH</b> .....	176
A)	<i>EFICACIA DE PALONOSETRÓN Y APREPITANT EN RELACIÓN A GRANISETRÓN</i> .....	176
B)	<i>COMPARACIÓN DE RC ENTRE NUESTROS RESULTADOS Y OTROS ESTUDIOS DE PROFILAXIS ANTIEMÉTICA EN TPH</i> .....	176
a)	Antagonistas del 5-HT <sub>3</sub> -R clásicos .....	176
b)	Palonosetrón.....	178



---

c) Aprepitant con antagonistas clásicos del 5-HT <sub>3</sub> -R.....	181
d) Triple terapia con aprepitant, palonosetrón y dexametasona en TPH.....	185
e) Comparación de las distintas asociaciones antieméticas con corticoides en TPH .....	188
5. NÁUSEAS .....	192
6. PROTECCIÓN TOTAL.....	196
7. EFICACIA EN LOS GRUPOS CON MAYOR RIESGO PARA NVIQ .....	198
8. EFECTOS SECUNDARIOS .....	198
a) <i>Cefalea</i> .....	200
b) <i>Efectos gastrointestinales</i> .....	200
c) <i>Hipo</i> .....	201
d) <i>Alteraciones hepáticas</i> .....	202
e) <i>Alteraciones renales</i> .....	202
f) <i>Tiempo hasta el injerto e infecciones</i> .....	203
9. IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA .....	204
<b>CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES .....</b>	<b>209</b>
CONCLUSIONES .....	210
<b>CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>212</b>

## TABLAS

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS ( <i>COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS</i> ).....	29
TABLA 2: CRITERIOS DE RESPUESTA EMPLEADOS POR <i>PIELICHOWSKI ET AL</i> .....	30
TABLA 3: HETEROGENICIDAD DE LOS PERIODOS DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE RESPUESTA EN DISTINTOS ESTUDIOS DE NVIQ EN TPH. ....	31
TABLA 4: CLASIFICACIÓN DEL RIESGO EMÉTICO DE LA QT ADMINISTRADA EN AUSENCIA DE PROFILAXIS ANTIEMÉTICA.....	33
TABLA 5: ÚLTIMA CLASIFICACIÓN ACTUALIZADA DE LA EMETOGENICIDAD AGUDA DE LOS DISTINTOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS INTRAVENOSOS EN MONOTERAPIA. ....	34
TABLA 6: EMETOGENICIDAD DE LA RADIOTERAPIA.....	37
TABLA 7: PUNTUACIÓN SEGÚN FACTORES DE RIESGO PARA NVIR.....	37
TABLA 8: CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LAS NVIQ/R EN DISTINTOS ESTUDIOS EN TPH. ....	56
TABLA 9: DOSIS HABITUALES DE LOS ANTIEMÉTICOS MÁS FRECUENTEMENTE EMPLEADOS EN LA ÉPOCA PRE-SETRÓN.....	57
TABLA 10: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTAGONISTAS 5-HT <sub>3</sub> -R.....	68
TABLA 11: ESTUDIOS DE ANTAGONISTAS 5-HT <sub>3</sub> -R DE PRIMERA GENERACIÓN EN TPH.....	75
TABLA 12: ESTUDIOS EN TPH CON PALONOSETRÓN CON/SIN CORTICOIDES.....	78
TABLA 13: ESTUDIOS DE NVIQ EN TPH COMPARANDO 5-HT <sub>3</sub> -R CLÁSICOS CON ANTIEMÉTICOS DE LA ERA PRE-SETRÓN.....	82
TABLA 14: ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE ANTAGONISTAS 5-HT <sub>3</sub> -R DE PRIMERA GENERACIÓN EN TPH.....	87
TABLA 15: AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS Y CITOTÓXICOS CON APREPITANT.....	90
TABLA 16: ESTUDIOS DE NVIQ/R EN TPH CON APREPITANT.....	96
TABLA 17: ESTUDIOS DE NVIQ/R EN TPH CON TRIPLE TERAPIA ANTIEMÉTICA CON PALONOSETRÓN, APREPITANT Y DEXAMETASONA.....	101
TABLA 18: PROFILAXIS ANTIEMÉTICA DE LAS NVIQ ALTAMENTE EMETÓGENA SEGÚN LAS GUÍAS ACTUALES.....	106

TABLA 19: POSOLOGÍA Y DOSIS DE LOS ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO EMPLEADOS EN EL ESTUDIO. ....	115
TABLA 20: ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO SEGÚN LAS INDICACIONES DE TRASPLANTE PARA ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS. ....	117
TABLA 21: PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO. ....	128
TABLA 22: DEFINICIONES NECESARIAS PARA LA VALORACIÓN DE LAS NVIQ EN EL ENSAYO CLÍNICO. ....	132
TABLA 23: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA EN CADA RAMA DEL ESTUDIO. ....	138
TABLA 24: RESULTADOS DE EFICACIA, EMESIS, MEDICACIÓN DE RESCATE Y NÁUSEAS EN CADA PERIODO DEL ESTUDIO PARA PALONOSETRÓN CON APREPITANT Y PARA GRANISETRÓN. ....	151
TABLA 25: TIEMPO HASTA EL INJERTO DE NEUTRÓFILOS Y PLAQUETAS EN CADA RAMA DEL ESTUDIO. ....	159
TABLA 26: EFECTOS SECUNDARIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO, EL DÍA DE LA INFUSIÓN Y POST-INFUSIÓN DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS. ....	160
TABLA 27: PACIENTES CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DEBIDO A LAS NÁUSEAS ANTES Y DESPUÉS DEL ACONDICIONAMIENTO PARA LAS DOS RAMAS DEL ESTUDIO. ....	162
TABLA 28: PACIENTES CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DEBIDO A LOS VÓMITOS ANTES Y DESPUÉS DEL ACONDICIONAMIENTO PARA LAS DOS RAMAS DEL ESTUDIO. ....	162
TABLA 29: EFICACIA DE DISTINTOS REGÍMENES PROFILÁCTICOS ANTIEMÉTICOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS SOBRE NVIQ EN TPH. ....	190

## FIGURAS

FIGURA 1: MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LAS NVIQ. ....	23
FIGURA 2: FASES FISIOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LAS NVIQ. ....	25
FIGURA 3: MODELO DEL RIESGO EMÉTICO SEGÚN LA EMETOGENICIDAD DE LA RT Y LA PUNTUACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE NVIR DEL PACIENTE. ....	38
FIGURA 4: MANE. TRADUCIDO Y OBTENIDO DE <i>BR J CANCER 1992</i> . ....	48
FIGURA 5: CUESTIONARIO INVR. TRADUCIDO DE <i>RHODES ET AL</i> . ....	49
FIGURA 6: HERRAMIENTA DE ANTIEMESIS DE LA MASCC. OBTENIDA DE LA PÁGINA OFICIAL (WWW.MASCC.ORG). ....	50
FIGURA 7: CUESTIONARIO SOBRE LAS NÁUSEAS Y LOS VÓMITOS PADECIDOS EN LOS ÚLTIMOS CINCO DÍAS. FLI-E EMPLEADO EN NUESTRO ESTUDIO. ....	53
FIGURA 8: MÓDULO DE OSOBA DE NÁUSEAS Y VÓMITOS (NV5). ....	54
FIGURA 9: MECANISMO DE ACCIÓN DEL PALONOSETRÓN: LA UNIÓN 5-HT <sub>3</sub> -R Y SUS EFECTOS. ....	69
FIGURA 10: CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO. ....	119
FIGURA 11: CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO. ....	122
FIGURA 12: ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO CON CBV Ó C Y-ICT (5 DÍAS DE QT). ....	126
FIGURA 13: ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS EN EL GRUPO CONTROL DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO CON CBV Ó C Y-ICT (5 DÍAS DE QT). ....	126
FIGURA 14: ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO CON BEAM Y BUCY. ....	126
FIGURA 15: ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS EN EL GRUPO CONTROL DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO CON BEAM Y BUCY. ....	126
FIGURA 16: ESCALA ANALÓGICA VISUAL EMPLEADA PARA EVALUAR LA INTENSIDAD DE LAS NÁUSEAS. ....	129
FIGURA 17: GRÁFICA QUE ILUSTRAS LA DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE ACONDICIONAMIENTO Y ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA MÁS FRECUENTE, ASÍ COMO RECONOCIDOS FACTORES DE RIESGO PARA NVIQ. ....	137

FIGURA 18: RESPUESTAS COMPLETAS OBTENIDAS EN LAS DOS RAMAS DEL ESTUDIO EN EL PERIODO AGUDO, EL PERIODO DEMORADO Y EN EL PERIODO GLOBAL. ....	140
FIGURA 19: EMESIS EN EL PERIODO GLOBAL EN CADA RAMA DEL ESTUDIO. ....	141
FIGURA 20: PACIENTES CON EMESIS DÍA A DÍA DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO. ....	142
FIGURA 21: INTENSIDAD DE LA EMESIS DÍA A DÍA EN CADA RAMA DEL ESTUDIO. ....	143
FIGURA 22: NÚMERO DE PACIENTES QUE PRECISARON MEDICACIÓN ANTIEMÉTICA DE RESCATE CADA DÍA DEL ACONDICIONAMIENTO. ....	144
FIGURA 23: PROBABILIDAD DE PERMANECER SIN VÓMITOS A LO LARGO DEL TIEMPO SEGÚN EL RÉGIMEN ANTIEMÉTICO PROFILÁCTICO EMPLEADO DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO DEL TPH. ....	145
FIGURA 24: PORCENTAJE DE PACIENTES CON NÁUSEAS SIGNIFICATIVAS (EAV>25MM) DÍA A DÍA DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO. ....	147
FIGURA 25: PORCENTAJE DE PACIENTES CON CUALQUIER NÁUSEA (EAV>5MM) DÍA A DÍA DURANTE EL PERIODO DEL ESTUDIO. ....	148
FIGURA 26: PROMEDIO DIARIO DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO DE LA INTENSIDAD DE LAS NÁUSEAS SEGÚN LA EAV. ....	149
FIGURA 27: TASA DE PROTECCIÓN TOTAL EN LAS DOS RAMAS CADA PERIODO DEL ESTUDIO. ....	150
FIGURA 28: PROBABILIDAD DE DESARROLLAR PRIMER EPISODIO DE EMESIS CON EL PASO DEL TIEMPO EN LOS PACIENTES ACONDICIONADOS CON BEAM. ....	152
FIGURA 29: PROBABILIDAD DE PERMANECER SIN EMESIS A LO LARGO DEL TIEMPO EN LOS PACIENTES ACONDICIONADO CON BUCY. ....	153
FIGURA 30: PORCENTAJES DE RESPUESTA COMPLETA SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS DE DESARROLLO DE NVIQ EN CADA RAMA DEL ESTUDIO. ....	155

## ABREVIATURAS

---

5-HT	5-hidroxitriptamina = serotonina
5-HT <sub>3</sub> -R	Receptor de 5- hidroxitriptamina-3
5-HT <sub>3</sub> -R	Receptor de serotonina tipo 3
5-HTR3A	Subunidad A del receptor de serotonina tipo 3
5-HTR4	Receptor de serotonina tipo 4
AA	Anemia aplásica
ABC	Área bajo la curva
AC/CE	combinación de antraciclina y ciclofosfamida
ACOND	Acondicionamiento.
AD	Altas dosis
AlotPH	Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
ALT/GPT	Alanina aminotransferasa
APREP	Aprepitant
Ara-C	Arabinósido de citosina = citarabina
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST/GOT	Aspartato aminotransferasa
ATG	Timoglobulina
autoTPH	Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos
BCNU	Carmustina

---

BEAM	BCNU, etopósido, citarabina, melfalán
BMT	<i>Bone Marrow Transplantation</i>
Bu	Busulfán
BuCy	Busulfán, ciclofosfamida
CARBOPEC	Carboplatino, etopósido, ciclofosfamida
CB1	Receptor canabinoide tipo I
CBV	Ciclofosfamida, BCNU, VP-16
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CINE-QOL	<i>Chemotherapy Induced Nausea and Emesis- Quality of Life</i>
CONT	Control
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CVD	Complejo vagal dorsal
Cy	Ciclofosfamida
Cy-ICT	Ciclofosfamida, irradiación corporal total
DEXA	Dexametasona
DMS	Dimetilsulfuro
DMSO	Dimetil sulfóxido
DOL	Dolasetrón
DTIC	Dacarbazina
EAV	Escala analógica visual
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>

---

EC	Ensayo clínico
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FACT	<i>Functional Assessment Cancer Therapy</i>
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEAM	Fotemustina, etopósido, citarabina, melfalán
FLI-C	<i>Functional Living Index – Cancer</i>
FLI-E	<i>Functional Living Index – Emesis</i>
GCP	Generador central de patrones
G-CSF	<i>Granulocyte- Colony Stimulating Factor</i>
GRAN	Granisetron
ICE	Ifosfamida, carboplatino, etopósido
ICT	Irradiación corporal total
IFI	Infección fúngica invasora
IFN- $\alpha$	Interferón alpha
IGARR	<i>Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy</i>



---

INVR	<i>Index for Nausea, Vomiting and Retching</i>
ISRS	Inhibidor Selectivo de Recaptación de Serotonina
ISRSN	Inhibidor Selectivo de Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
LDH	Lactato deshidrogenasa
LH	Linfoma de Hodgkin
LH	Linfoma Hodgkin
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LLC	Leucemia linfática crónica
LMA	Leucemia mieloblástica aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
LNH	Linfoma no Hodgkin
MANE	<i>Morrow Assessment of Nausea and Emesis</i>
MASSC	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>
MAT	<i>MASCC Antiemesis Tool</i>
MC	Multicéntrico
ME	Eficacia mayor
MEL	Melfalán
MEL-AD	Melfalán a altas dosis
MM	Mieloma múltiple
N.S.	No significativo
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NCI	National Cancer Institute
NK-1-R	Receptor de neuroquinina-1
NVA	Náuseas y vómitos anticipatorios
NVIQ	Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia
NVQ/R	Nauseas y vómitos inducidos por quimioterapia y/ó radiación
NVR	Nauseas y vómitos inducidos por radioterapia
OND	Ondansetrón
ONT	Organización Nacional de Trasplante
PALO	Palosetrón
PC	Protección completa
PET	Tomografía por emisión de positrones
PT	Protección total
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire- Core 30</i>
QOL Score	<i>Quality of Life Score</i>
QT	Quimioterapia
QTc	Intervalo QT corregido
RC	Respuesta completa
RC-A	Respuesta completa en fase aguda
RC-D	Respuesta completa en fase demorada
RC-G	Respuesta completa en periodo global
RM	Respuesta mayor

RT	Radioterapia
SMD	Síndrome mielodisplásico
SNC	Sistema nervioso central
SOS	Síndrome obstrucción sinusoidal
TEAM	BCNU/fotemustina, etoposido, citarabina, melfalán.
TEAM	Tiotepa, etopósido, arabinósido de citarabina, melfalán
T-ICE	Paclitaxel, ifosfamida, carboplatino, etopósido
TPH	Trasplante de precursores hematopoyéticos
UC	Unicéntrico
VP-16	Etopósido

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

---

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y/o radioterapia (NVIQ/R) en el contexto del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es un problema poco estudiado, creciente y sin resolver a día de hoy a pesar del progreso en la prevención de las NVIQ/R desde la introducción de los antagonistas de los receptores tipo 3 de serotonina (5-HT<sub>3</sub>-R) hace más de una década y la aparición posterior de nuevos antieméticos.

## **1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS NVIQ/R EN EL TPH**

### **a) Mediadores periféricos**

El estímulo más importante de las NVIQ proviene de las vías aferentes vagales abdominales<sup>1</sup>. Los agentes citotóxicos producen un daño directo sobre la mucosa gastrointestinal del intestino delgado proximal generando radicales libres que provocan la exocitosis de mediadores de las células enteroendocrinas. Los tres neurotransmisores principales a este nivel son la serotonina (5-HT), la sustancia P y la colecistoquinina. La serotonina liberada de las células enterocromafines es el neurotransmisor principal a este nivel. Las terminaciones de las vías aferentes vagales abdominales presentan receptores tipo 3 de 5-HT, de neuroquinina-1 y de colecistoquinina-1<sup>2</sup> donde se unen los mediadores liberados generando así un estímulo aferente hacia las zonas centrales que coordinarán la respuesta emética.

### **b) Zonas centrales**

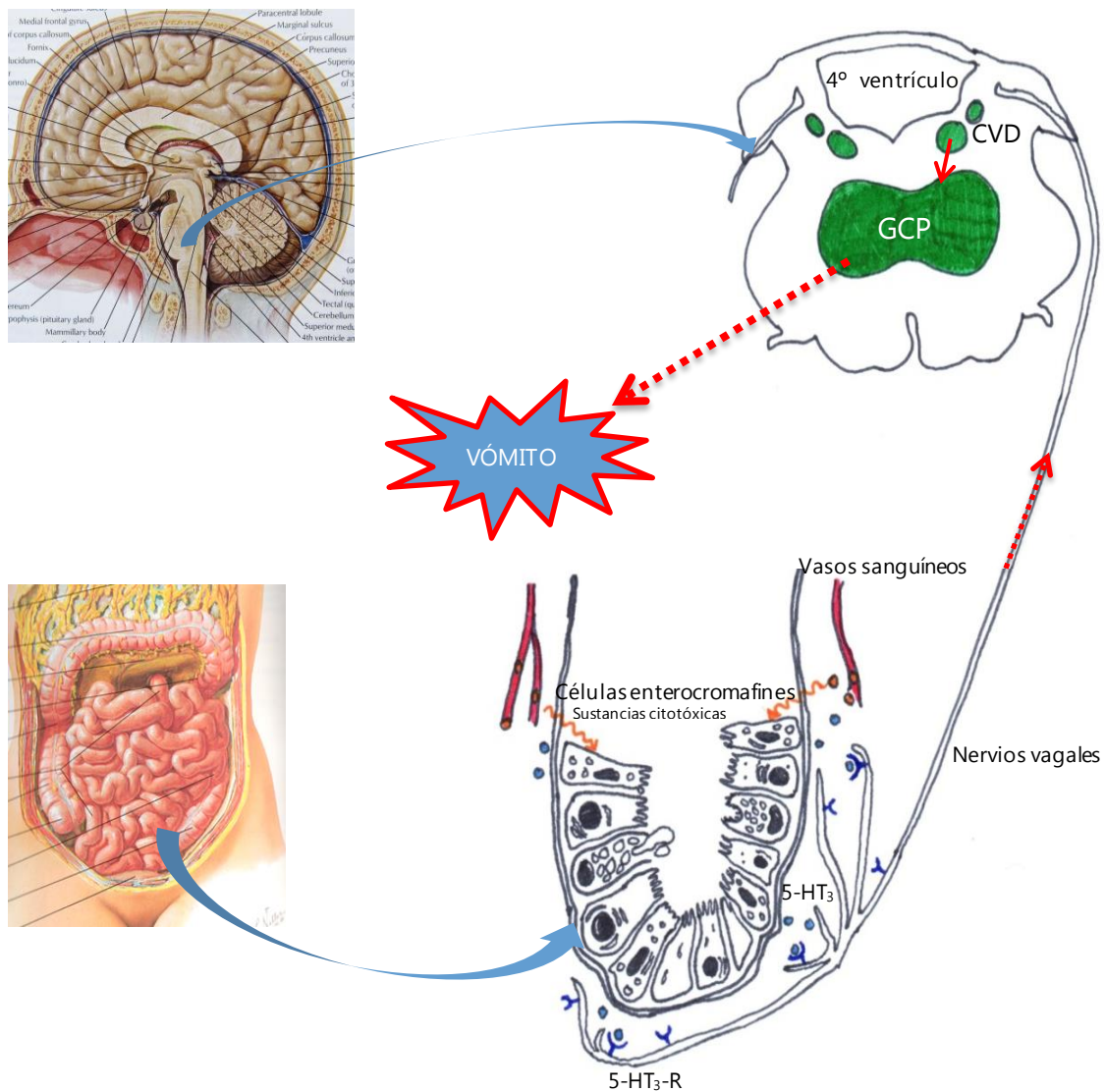
Existen dos áreas fundamentales a nivel del sistema nervioso central en cuanto al mecanismo de las NVIQ: el complejo vagal dorsal (CVD)<sup>3</sup> y el generador central de patrones (GCP)<sup>4</sup>.

El CVD incluye el núcleo del tracto solitario y el área postrema, ésta última también conocida como zona desencadenante quimiorreceptora, localizada en el suelo del cuarto ventrículo. Las aferencias vagales procedentes del tracto gastrointestinal se proyectan en el CVD y desde aquí pasan al efector final del reflejo emético, el GCP.

Además, el CVD es también una zona de origen de estímulos eméticos. La barrera hematoencefálica es más permeable en el área postrema, facilitando el paso de irritantes, independientemente de su liposolubilidad y su tamaño molecular, accediendo así estímulos humorales de la sangre o del líquido cefalorraquídeo a los receptores de esta zona. Los receptores principales en el CVD implicados en el mecanismo de las NIVQ son los de dopamina, serotonina y los de la sustancia P. A pesar de que los receptores de neuroquinina-1 (los que unen la sustancia P) se encuentran también a nivel periférico, se ha demostrado en modelos de emesis inducida por cisplatino que los antagonistas de estos receptores presentan eficacia antiemética siempre y cuando atraviesen la barrera hematoencefálica, lo cual sugiere la importancia de la acción central de la sustancia P y de sus antagonistas<sup>5</sup>.

El GCP corresponde a lo que se conocía como el centro del vómito. Hoy día se postula que es poco probable que un centro anatómicamente distinguible exista y que son unas áreas neuronales organizadas de forma laxa en la *medulla oblongata* las que coordinan el reflejo emético. El GCP puede ser activado de forma directa por estímulos procedentes del CVD, de los nervios vagales aferentes abdominales, de la corteza cerebral y el tálamo, y de la región vestibular. Cuando se activa este generador, la vía eferente sigue por el 5º, 7º, 9º y 10º pares craneales hasta el tracto gastrointestinal superior, a lo largo de los nervios vagales y simpáticos hacia el tracto digestivo inferior y a través de los nervios espinales hasta el diafragma y los músculos abdominales<sup>6</sup>.

La figura 1 resume el mecanismo fisiopatológico de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. *Imágenes de la izquierda obtenidas de Netter*<sup>7</sup>.



**Figura 1: Mecanismo fisiopatológico de las NIVQ.**

Las sustancias citotóxicas llegan a las células enterocromafines a través del torrente sanguíneo e inducen la excitación de neurotransmisores siendo el principal la serotonina. La serotonina se une a receptores en las terminaciones nerviosas abdominales que llevan el estímulo al complejo vagal dorsal y de éste al generador central de patrones, desde donde saldrá la vía eferente efectora del vómito.

### c) Diferencia entre emesis aguda y demorada

Un factor crítico en el avance del tratamiento de las NVIQ fue la distinción de los distintos tipos de emesis, lo que Hesketh denominó síndromes clínicos eméticos<sup>3</sup>.

La distinción entre emesis aguda y demorada surgió en un primer momento a partir del modelo de emesis inducida por el cisplatino<sup>8-9</sup>. En éste se observaron tres periodos distintivos en ausencia de una profilaxis antiemética efectiva: a las 2 horas de administrada la quimioterapia (QT) prácticamente todos los sujetos sufrieron náuseas y vómitos, entre las 18-24 horas las náuseas cedieron y finalmente reaparecieron en un segundo pico a las 48-72 horas de administrado el agente. Posteriormente, otros agentes quimioterápicos, como la ciclofosfamida, el carboplatino y las antraciclinas, mostraron también ese segundo pico de emesis pasadas las 24 horas de su administración. Éste fue el origen de la división entre emesis aguda, la que se producía dentro de las primeras 24 horas tras la administración del fármaco, y la emesis demorada<sup>10</sup>, la que aparecía después de las 24 horas de su administración.

A parte de la distinción temporal también se postuló una diferencia fisiopatológica. Con la aparición de los antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R se logró disminuir eficazmente las tasas de emesis aguda asociada a QT; sin embargo, esta mejoría no llevó aparejado un aumento de control de la emesis demorada<sup>11</sup>. Estos resultados clínicos condujeron a la hipótesis de que la serotonina debía jugar un papel central en el mecanismo de la emesis aguda, mientras que su función en la patogénesis de la emesis demorada parecía ser menos importante.

Un análisis retrospectivo de dos ensayos clínicos en fase II que emplearon ondansetrón o granisetron y aprepitant mostraron resultados sugestivos de esta diferencia fisiopatológica. Los antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R controlaron mejor la emesis producida dentro de las 8-12 horas tras la administración de la quimioterapia, mientras que el antagonista de la neuroquinina-1 controló mejor la emesis posterior, avalando el papel de la serotonina en la emesis aguda y de la sustancia P en la emesis demorada<sup>12</sup>.

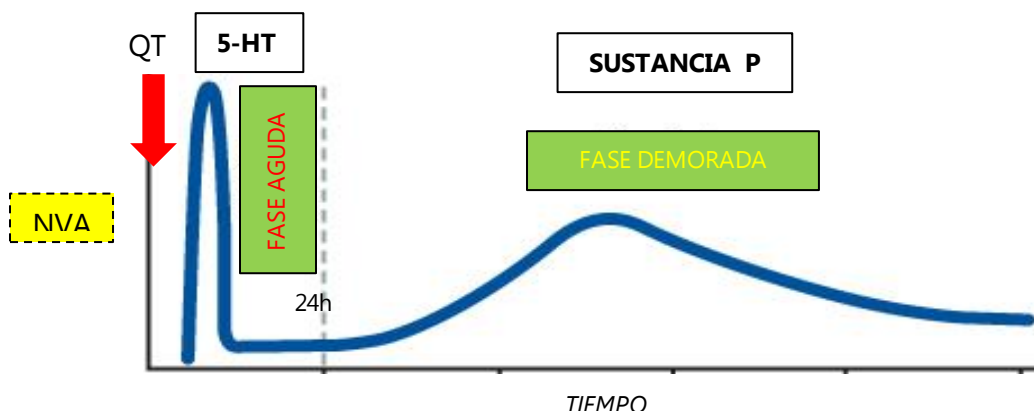
Por tanto, actualmente se distinguen dos grandes síndromes clínicos eméticos: la emesis aguda y la emesis demorada. La emesis aguda es la que tiene lugar en las primeras 24 horas desde la administración de la quimioterapia y su principal mediador es



la serotonina, mientras que la emesis demorada es la que se presenta pasadas las 24 horas desde la administración del agente y su neurotransmisor más importante es la sustancia P.

Un tercer síndrome clínico emético lo constituirían las náuseas y vómitos anticipatorios (NVA). Las NVA son las que aparecen antes de la administración de la QT sin causa física o metabólica que las justifique. En la mayoría de los casos se trata de una respuesta condicionada aprendida debida a una experiencia previa negativa con quimioterápicos. El individuo presenta náuseas y vómitos inducidos por imágenes, olores o entornos que evocan las NVIQ sufridas en ciclos previos. El riesgo de desarrollar emesis anticipatoria aumenta con el número de ciclos recibidos y los síntomas pueden perdurar hasta mucho después de completada la quimioterapia. Las NVA también se han descrito en pacientes con altas expectativas de desarrollar NVIQ a pesar de nunca haber recibido QT<sup>13</sup>. Se ha comprobado que la emesis anticipatoria es difícil de manejar farmacológicamente y las terapias conductuales sean postulado como las más adecuadas para su manejo<sup>14</sup>. La frecuencia de emesis anticipatoria está disminuyendo en los últimos tiempos debido a la mejoría de las estrategias de control de la emesis en los tratamientos quimioterápicos<sup>3</sup>.

**Figura 2: Fases fisiopatológicas y clínicas de las NVIQ.**



## **2. ESTUDIO DE LAS NVIQ/R EN EL TPH**

### **a) Problemas en la estimación NVIQ/R en el TPH**

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento del número de trasplantes de precursores hematopoyéticos. Los registros de la EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) del año 2009 señalaron un total de 24,948 trasplantes en tumores no-sólidos<sup>15</sup>. Desde 1990 existe un marcado aumento del número de trasplantes de precursores hematopoyéticos, sobre todo del autólogo (autoTPH). El número de trasplante autólogos también se está incrementando gracias a la incorporación de nuevas indicaciones en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes como las enfermedades inflamatorias intestinales incapacitantes y refractarias a varias líneas de tratamiento<sup>16</sup>.

Se desconoce la historia natural de las náuseas y de los vómitos en el contexto de altas dosis de quimioterapia seguidas de infusión de precursores hematopoyéticos, ya que desde sus inicios se han empleado medidas profilácticas de la emesis dada la experiencia de años de quimioterapia a dosis estándar en distintas patologías neoplásicas. Sin embargo, existen estudios que establecen que el acondicionamiento para TPH es el factor de riesgo más importante para desarrollar NVIQ cuando se incluye en la población de estudio neoplasias hematológicas que se tratan con altas dosis de quimioterapia sin TPH<sup>21</sup>.

Deben tenerse en cuenta diferencias importantes entre el TPH y los regímenes de quimioterapia convencional a la hora de valorar su capacidad emetógena: a) en el TPH la quimioterapia de acondicionamiento suele administrarse varios días consecutivos; b) en el TPH se utilizan fármacos de alto poder emetógeno a muy altas dosis; c) la irradiación corporal total, incluida en determinados regímenes de acondicionamiento, que produce emesis de forma casi constante en estos pacientes.

Existen pocos datos sobre la efectividad de los nuevos antieméticos en los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia y posterior infusión de precursores hematopoyéticos, y escasos estudios con validez y significación suficiente debido a la

fragmentación (múltiples centros trasplantadores) para poder extrapolar sus hallazgos a la práctica clínica. Se añade a la escasez de estudios la falta de uniformidad en los periodos de estudio, los criterios de respuesta y los regímenes de acondicionamiento empleados (aunque todos ellos incluyan quimioterapia considerada altamente emetógena).

### **b) Periodos de estudio**

Los periodos de análisis en los estudios publicados sobre la prevención de las NVIQ en el TPH son muy variados, sin embargo, en general todos ellos incluyen alguno o varios de los siguientes periodos: agudo (primeras 24 horas desde la infusión de la quimioterapia), demorado (pasadas las 24 horas de la infusión de quimioterapia) y global (durante todo el periodo de acondicionamiento con/sin días postinfusión).

Debe tenerse en cuenta que existen diversos regímenes de acondicionamiento y que éstos se administran generalmente durante varios días. Por tanto, el número de días en los que se evalúan las NVIQ difiere entre estudios en función de los regímenes de acondicionamiento seleccionados.

Algunos estudios incluyen datos sobre las náuseas y vómitos después de la infusión de progenitores hematopoyéticos para evaluar la emesis demorada de las dosis de QT administradas los últimos días de acondicionamiento. Así, *Musso et al.*<sup>17</sup> intentaron mostrar la eficacia del palonosetrón como profilaxis antiemética de las NVIQ en el TPH y como medicación de rescate durante el acondicionamiento y cinco días después de finalizado el mismo. En un trabajo de *Giralt et al.*<sup>18</sup> sobre tres regímenes distintos de palonosetrón y dexametasona en el autoTPH del mieloma múltiple, se incluyen días post-infusión en el periodo de estudio (que va desde el día -2 a +4, siendo el 0 el día de la infusión de progenitores).

En el ensayo clínico efectuado en el presente trabajo se estudió la eficacia del régimen antiemético en tres periodos: el agudo (de 0-24 horas desde la infusión de QT), el demorado (a partir de las 24 horas hasta el último día de acondicionamiento) y el global (desde el inicio del acondicionamiento hasta el final del mismo). El periodo de observación no se extendió a los días posteriores a la infusión ya que la mayor parte de los pacientes del estudio recibieron células madre crio-preservadas y por la presencia de otras variables

post-infusionales que podían propiciar náuseas y vómitos ajenos a la QT/RT recibida durante el acondicionamiento.

### **c) Criterios de respuesta**

Tampoco existe estandarización en los criterios de respuesta en los estudios publicados sobre las NVIQ en el TPH, aunque existe una tendencia a emplear los términos respuesta completa y protección total. Varios estudios han mostrado que el criterio de la respuesta completa es una medida fiable que se correlaciona bien con la satisfacción del paciente en cuanto al control emético<sup>19</sup>. En cambio, el control de las náuseas es un concepto más subjetivo y la información derivada de esta medida tiene menos valor<sup>20</sup>.

En general, la respuesta completa se refiere a la ausencia tanto de emesis como de medicación de rescate y la protección total a la ausencia de emesis, de medicación de rescate y de náuseas significativas. Sin embargo, para definir estas respuestas es necesario establecer el dintel de episodio emético, de medicación de rescate y de las náuseas significativas. Es en éstos términos en los que se registran las mayores diferencias entre estudios.

En el estudio del presente trabajo, se define como episodio emético (o vómito) bien a la expulsión de contenido gástrico a través de la boca o bien a una arcada (intento no productivo de vomitar por hallarse el estómago vacío). Para considerar distintos dos episodios eméticos deben estar separados por al menos un minuto. Por otra parte, la presencia y la intensidad de las náuseas se valoraron según una escala analógica visual de 0 (= sin náuseas) a 100mm (= máximo de náuseas), de tal manera que se consideró que un valor por debajo de 5mm suponía ausencia de náuseas, mientras que un valor igual o superior a 25mm suponía padecer náuseas significativas. La medicación de rescate constituye todo fármaco administrado con objeto de tratar la emesis de brecha, es decir, las náuseas o vómitos que se producen a pesar del tratamiento antiemético profiláctico.

Siguiendo estas definiciones y de cara a evaluar la frecuencia de las NVIQ en el TPH, en este ensayo clínico establecimos como respuesta completa la ausencia tanto de vómitos como de medicación de rescate; la protección total como la ausencia de vómitos,

náuseas significativas y de medicación de rescate; y el control total como la ausencia de vómitos, medicación de rescate y cualquier náusea. Éstas definiciones siguieron los criterios de valoración empleados en el estudio AMENO-1 por *López Jiménez et al.*<sup>21</sup>

En general existe una tendencia con el paso del tiempo a emplear los términos de respuesta completa y protección total, siendo estos los términos más empleados en los estudios más recientes.

*Musso et al.*<sup>17</sup> emplearon los términos de respuesta completa y protección total en un estudio que evaluó el empleo de palonosetrón y dexametasona en la prevención de las NVIQ en autoTPH. Aquí la respuesta completa también fue la ausencia de emesis y de empleo de terapia de rescate, y la protección total la inexistencia de emesis, náuseas significativas y del empleo de medicación de rescate, pero difirieron los criterios que definieron el episodio emético y las náuseas significativas. En concreto tanto los vómitos como las náuseas se evaluaron según la gradación de la CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). En el estudio publicado no se especificó qué grado correspondió a la ausencia de náuseas significativas, aunque suponemos que ésta correspondió al grado 0 de la CTCAE.

**Tabla 1: Clasificación de Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).**

	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
NÁUSEA	AUSENTE	Disminución de la ingesta	Llamativa disminución de la ingesta	Sin ingesta	-
VÓMITOS	AUSENTE	1 episodio/ 24horas	2-5 episodios/ 24 horas	6-10 episodios/ 24horas	>10 episodios/ 24 horas

*Giralt et al.*<sup>18</sup>, por otra parte, emplearon el concepto de protección completa como aquella en la que no se produce un episodio emético (sin precisar en qué consiste éste), mientras que se definieron la respuesta completa como la ausencia de emesis y de medicación de rescate. En este estudio las náuseas se midieron según una escala de Likert (0= ninguna náusea; 1= leve; 2= moderado; 3= grave). Los resultados se exhibieron en porcentaje de pacientes sin el evento de forma diaria y total a lo largo del periodo de 7 días de estudio.

Un modo distinto de valorar la respuesta fue la que emplearon *Walsh et al.*<sup>22</sup> En su estudio la respuesta completa fue la ausencia de episodios eméticos con náuseas leves o ausentes. La respuesta mayor se definió como la presencia de 1-2 episodios eméticos con náuseas ausentes a moderadas, o bien la ausencia de episodios eméticos pero con náuseas moderadas. La respuesta menor fue aquella que presentó entre 3-5 episodios eméticos. Por último, el fracaso se definió como la presencia de más de 6 episodios eméticos.

*Pielichowski et al.*<sup>23</sup> expusieron sus resultados de eficacia antiemética según un esquema que tomó en consideración la intensidad de los vómitos y de las náuseas definiendo la eficacia en términos de altamente, moderadamente o levemente efectiva. Así, una respuesta altamente efectiva correspondía a la presencia de una respuesta emética completa (ausencia de emesis) sin náuseas severas o a una respuesta emética mayor (1-2 episodios eméticos) con leves náuseas o sin náuseas (tabla 2).

**Tabla 2: Criterios de respuesta empleados por Pielichowski et al.**

Emetic Response	Grade of Nausea		
	A (none or mild)	B (moderate)	C (severe)
Complete	Highly effective	Highly effective	Moderately effective
Major	Highly effective	Moderately effective	Slightly effective
Minor	Moderately effective	Slightly effective	Not effective
Failure	Not effective	Not effective	Not effective

Hoy día el objetivo de la terapia antiemética es la completa prevención de las NVIQ en la mayoría de los pacientes. Por ello, actualmente los sistemas de evaluación de respuestas que consideren hasta tan sólo un episodio de vómito dentro de su parámetro de alta eficacia están en desuso. La interpretación de los resultados de este tipo de estudios debe realizarse con cautela y teniendo en cuenta la laxitud de su definición de respuesta antiemética con respecto a otros estudios.

La tabla 3 ilustra la falta de uniformidad en cuanto a fases de estudio y criterios de valoración en varios estudios de NVIQ en el TPH a lo largo del tiempo.

**Tabla 3: Heterogenicidad de los periodos de estudios y criterios de respuesta en distintos estudios de NVIQ en TPH.**

ESTUDIO	PERIODOS DE ESTUDIO	CRITERIOS DE RESPUESTA
<i>Abbott et al.</i> 1999 <sup>24</sup>	Día -7 a +2.	<i>Respuesta completa:</i> sin episodios de emesis ni medicación de rescate <i>Respuesta mayor:</i> 1-2 episodios eméticos o necesidad de medicación de rescate <i>Respuesta menor:</i> 3-5 episodios eméticos <i>Fracaso:</i> >5 episodios eméticos
<i>Orchard et al.</i> 1999 <sup>25</sup>	Día -7 a +2.	<i>Respuesta completa:</i> sin episodios eméticos <i>Respuesta mayor:</i> 1-2 episodios eméticos en 24 horas. <i>Respuesta menor:</i> 3-5 episodios eméticos. <i>Fracaso:</i> >5 episodios eméticos o necesidad de dos o más dosis de medicación de rescate.
<i>Ballen et al.</i> <sup>26</sup> 2001	ACOND	% pacientes sin emesis % pacientes sin náuseas
<i>Walsh et al.</i> <sup>22</sup> 2004	ACOND	<i>Respuesta completa:</i> sin episodios eméticos sin náuseas o con náuseas leves <i>Respuesta mayor:</i> 1-2 episodios eméticos + náuseas ausentes a moderadas ó sin episodios eméticos con náuseas moderadas <i>Respuesta menor:</i> 3-5 episodios eméticos <i>Fracaso:</i> > 6 episodios eméticos
<i>López-Jiménez et al.</i> <sup>21</sup> 2006	ACOND	<i>Respuesta completa:</i> sin emesis ni medicación de rescate. <i>Protección total:</i> sin emesis, sin medicación de rescate y sin náuseas significativas.
<i>Rzepecki et al.</i> <sup>27</sup> 2009	ACOND hasta +5.	<i>Altamente efectivo:</i> 0 vómitos + náuseas hasta moderadas ó 1-2 vómitos + hasta leve náusea. <i>Moderadamente efectivo:</i> 0 vómitos + náusea importante ó 1-2 vómitos + náusea moderada ó 3-4 vómitos sin náusea asociada. <i>Levemente efectivo:</i> 3-4 vómitos + náuseas moderadas. <i>No efectivo:</i> ≥5 vómitos con cualquier náusea.
<i>Paul et al.</i> <sup>28</sup> 2010	ACOND	<i>Respuesta completa:</i> sin emesis ni medicación de rescate y con náuseas leves o ausentes.
<i>Musso et al.</i> <sup>17</sup> 2010	Día -2 a +4	<i>Respuesta completa:</i> sin emesis ni medicación de rescate <i>Protección total:</i> sin emesis ni náuseas significativas ni medicación de rescate
<i>Giralt et al.</i> <sup>18</sup> 2011	Día -2 a +4.	<i>Respuesta completa:</i> sin emesis ni medicación de rescate. <i>Protección completa:</i> no emesis.

### **3. FACTORES INFLUYENTES DE LA EMESIS EN EL TPH**

Dentro de los factores modificantes de las NVIQ/R en el TPH se pueden distinguir tres grupos: a) los relacionados con la quimioterapia y radioterapia; b) los atribuibles al paciente y, c) los asociados al procedimiento del TPH.

#### **A) RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO**

##### *a) Emetogenicidad de la quimioterapia*

La clasificación de la emetogenicidad de los agentes antineoplásicos se ha convertido en el marco necesario para la evaluación de la eficacia de los antieméticos.

La clasificación inicial propuesta por *Hesketh et al.*<sup>19</sup> en 1997 dividía la emetogenicidad de los quimioterápicos intravenosos en cinco niveles (grado 1 a 5) según el porcentaje de pacientes que experimentaban emesis aguda en ausencia de profilaxis antiemética.

En la Conferencia de consenso de Antieméticos celebrada en Perugia en el 2004, se decidió simplificar la clasificación inicial uniendo la emetogenicidad de grado 3 (30-60% de los pacientes experimentan emesis aguda) con la de grado 4 (60-90% de los pacientes experimentan emesis aguda) en un solo grupo de emetogenicidad moderada, en el que un 30 al 90 % de los pacientes presentan emesis aguda en ausencia de profilaxis antiemética al ser expuestos a un determinado agente antineoplásico<sup>29</sup>. Como desventaja, el grupo de emetogenicidad moderada alberga en la actualidad un rango amplio de estímulos. La tabla 4 muestra los cuatro niveles de emetogenicidad empleados en la actualidad.

Las guías de antiemesis de la MASCC<sup>30</sup> (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*), la ASCO<sup>36</sup> (*American Society of Clinical Oncology*) y la NCCN<sup>31</sup> (*National Comprehensive Cancer Network*) siguen la clasificación adaptada en cuatro niveles de riesgo.



**Tabla 4: Clasificación del riesgo emético de la QT administrada en ausencia de profilaxis antiemética.**

<b>ALTO RIESGO EMÉTICO</b>	≥ 90% de los pacientes experimentan emesis aguda en ausencia de profilaxis antiemética.
<b>MODERADO RIESGO EMÉTICO</b>	30-90% de los pacientes experimentan emesis aguda en ausencia de profilaxis antiemética.
<b>BAJO RIESGO EMÉTICO</b>	10-30% de los pacientes experimentan emesis aguda en ausencia de profilaxis antiemética.
<b>MÍNIMO RIESGO EMÉTICO</b>	<10% de los pacientes experimentan emesis aguda en ausencia de profilaxis antiemética.

En la Conferencia de consenso de 2009, el acuerdo de la clasificación del 2004 se mantuvo intacta, así como el principio de que ésta debía emplearse sólo para agentes quimioterápicos en monoterapia, puesto que la variedad de combinaciones y esquemas existentes podrían significar cambios en el riesgo de emesis.

En los pacientes que reciben una combinación de drogas citotóxicas, se acepta que la emetogenicidad atribuible debe ser la equivalente a la droga citotóxica con mayor potencial emetógeno<sup>32</sup>. Además, los regímenes citotóxicos en combinación pueden presentar las siguientes peculiaridades: 1) que el agente menos emetógeno no contribuya a la emetogenicidad general; 2) que los agentes de emetogenicidad más baja aumenten la emetogenicidad del régimen en un grado más al de la droga con mayor potencial emetógeno; 3) que los agentes moderada y altamente emetógenos aumenten la emetogenicidad de cada droga en el régimen en combinación en un grado. Así, siguiendo este último caso, se reconoció que la combinación de ciclofosfamida con doxorubicina, muy empleados en combinación en el cáncer de mama, parece poseer un potencial emético más potente que éstas drogas por separado y que por tanto requiere un régimen antiemético más agresivo.

**Tabla 5: Última clasificación actualizada de la emetogenicidad aguda de los distintos agentes antineoplásicos intravenosos en monoterapia<sup>33</sup>.**

POTENCIAL EMETÓGENO	AGENTE ANTINEOPLÁSICO INTRA VENOSO
<b>RIESGO EMÉTICO ALTO</b> <b>&gt;90%</b>	Carmustina (BCNU) >250mg/m <sup>2</sup> , Ciclofosfamida >1500mg/m <sup>2</sup> , Cisplatino ≥50mg/m <sup>2</sup> , Dacarbazina, Doxorubicina >60mg/m <sup>2</sup> , Epirubicina >90mg/m <sup>2</sup> , Ifosfamida ≥10g/m <sup>2</sup> , Mecloretamina, Estreptozocina.
<b>RIESGO EMÉTICO MODERADO</b> <b>30-90%</b>	Busulfán altas dosis >4 mg/d, Carboplatino, BCNU ≤250mg/m <sup>2</sup> , Cisplatino <50mg/m <sup>2</sup> , Clofarabina, Ciclofosfamida ≤1500mg/m <sup>2</sup> , Citarabina >200mg/m <sup>2</sup> , Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina ≤ 60mg/m <sup>2</sup> , Epirubicina ≤ 90mg/m <sup>2</sup> , Idarrubicina, Ifosfamida < 10 g/m <sup>2</sup> . Interferon ≥ 10 million IU/m <sup>2</sup> , Irinotecán, Melfalán, Metotrexate ≥250 mg/m <sup>2</sup> , Oxaliplatino.
<b>RIESGO EMÉTICO BAJO</b> <b>10-30%</b>	Amifostina ≤300mg; Aldesleukin ≤12 millones UI/m <sup>2</sup> ; Carbazitaxel Citarabina dosis bajas (100-200 mg/m <sup>2</sup> ), docetaxel, doxorubicina, eribulina, etopósido, 5-fluoracilo, floxuridina, gemcitabina, IFN alfa>5<10 millones UI/m <sup>2</sup> , ixabepilona, metotrexate >50mg/m <sup>2</sup> <250mg/m <sup>2</sup> , mitomicina, mitoxantrone, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, pralatrexate, romidepsin, titoepa, topotecan.
<b>RIESGO EMÉTICO MÍNIMO</b> <b>&lt;30%</b>	Alemtuzumab, asparaginasa, bevacizumab, bleomicina, bortezomib, cetuximab, cladribina, ciatarabina<100mg/m <sup>2</sup> , decitabina, dexrazoxane, fludarabina, IFN alfa≤5 millones UI/m <sup>2</sup> , ipilimumab, metotrexate ≤50mg/m <sup>2</sup> , nelarabina, ofatumumab, panitumumabpeginterferon, rituximab, temsirolimus, vinblastina, vincristina, vinorebina.

A medida que han ido surgiendo los nuevos antineoplásicos, se han intentado integrar en el esquema existente. Sin embargo, los esfuerzos para una clasificación fidedigna se ven obstaculizados por la limitada recogida de las toxicidades calificadas como “comunes”, como la emesis, y por el uso indiscriminado de antieméticos durante el

desarrollo de la droga antineoplásica antes de haberse establecido la emetogenicidad del nuevo agente. Así pues, la clasificación de los nuevos agentes depende en gran medida de la opinión de expertos y de las fuentes limitadas disponibles que permiten un grado de consenso significativo pero que carecen de la confianza que aportarían unos datos de calidad científica.

Otro aspecto importante a considerar con esta clasificación es que sólo evalúa el potencial emetógeno en términos de vómitos, sin incluir o especificar el papel de las náuseas de cada uno de los quimioterápicos.

En general, los regímenes de acondicionamiento del TPH incluyen quimioterapias intravenosas a altas dosis que por sí solas se clasificarían como de alto grado o moderado grado de emetogenicidad. Los esquemas de acondicionamiento mieloablativos que contienen carmustina y ciclofosfamida se emplean a dosis altas incluyéndose en el grupo de alta emetogenicidad. Las dosis de busulfán y melfalán empleadas en los regímenes preparativos pretrasplante corresponden al grupo de emetogenicidad moderada. En el estudio del presente trabajo, los esquemas de acondicionamiento empleados incluyen al menos un citotóxico clasificado como de alto riesgo emetógeno y todos se administran por vía intravenosa.

Se añaden otros dos factores añadidos que hacen del acondicionamiento una situación de riesgo especial en la producción de las NVIQ: la combinación de quimioterápicos y la administración de los mismos durante varios días (los esquemas más habituales suelen durar entre 2-7 días)<sup>34</sup> o incluso la administración en varias ocasiones en un mismo día. Estos factores representan la barrera más difícil de sortear a la hora de categorizar el riesgo emético, dada la ausencia de métodos que permitan valorar la emesis en la administración de varias drogas, con la consiguiente dificultad para establecer guías profilácticas adecuadas para estos regímenes<sup>35</sup>.

En la última guía de antieméticos de la ASCO de 2011<sup>36</sup>, las quimioterapias a altas dosis seguidas de la infusión de células madre suponen un apartado distinto y unas recomendaciones diferentes a la de los agentes altamente emetógenos, a pesar de que en su mayoría los acondicionamientos estén provistos de quimioterapia alta o moderadamente emetógenas. Quizás ésto se deba fundamentalmente a las peculiaridades del TPH y a la falta de estudios, y por tanto de combinaciones antieméticas

ensayadas, en el contexto del trasplante que permitan recomendar profilaxis antieméticas más adecuadas y parecidas a las de las quimioterapias altamente emetógenas en monoterapia.

#### *b) Emetogenicidad de la radioterapia*

La radioterapia en el contexto del acondicionamiento del TPH se centra fundamentalmente en la irradiación corporal total y su función principal es ejercer un efecto apoptótico sobre las células malignas en los denominados “santuarios” (sistema nervioso central y gónadas), lugares en los que la quimioterapia no penetra adecuadamente<sup>37</sup>.

El segundo estudio observacional prospectivo IGARR<sup>38</sup> sobre emesis inducida por radioterapia describió una incidencia acumulativa de náuseas y vómitos en el 28% de los pacientes sometidos a radioterapia, las náuseas fueron el doble de frecuentes y duraron más que los vómitos. En el análisis multifactorial sólo dos factores relacionados con el paciente implicaron mayor riesgo de NVIR: el antecedente de tratamiento quimioterápico y el tratamiento concomitante de quimioterapia y radioterapia (22.5% vs 9.2% vómitos, 51.7% vs 23.7% náuseas, radioterapia sólo y quimiorradioterapia respectivamente). Los factores de riesgo relacionados con la radioterapia que fueron estadísticamente significativos en el análisis multifactorial fueron el sitio de irradiación (sobre todo abdomen superior) y el área del campo irradiado (>400cm<sup>2</sup>). Se desconoce la fisiopatología de la distinta emetogenicidad por radioterapia según la localización anatómica. Sin embargo, se ha postulado que la irradiación del abdomen superior produce degradación de productos de los tejidos normales y tumorales que estimularían las fibras aferentes viscerales y enviarían señales a la médula causando la emesis. Aproximadamente un tercio de los pacientes con irradiación craneal presentan NVIR. En estos casos, teóricamente se estimularía la liberación de serotonina en la zona quimiorreceptora que normalmente entra dentro de los portales del campo de irradiación craneal.

La guía de antiemesis en radioterapia de la MASCC/ESMO<sup>39</sup> desarrolló un modelo predictor del riesgo de las NVIR con objeto de adecuar la terapia antiemética de forma individual. Entre los factores de riesgo ligados al paciente se encuentran la edad, el sexo, el consumo de alcohol, la experiencia previa de náuseas y vómitos y la ansiedad. La

emetogenicidad de la radioterapia se divide en: alto riesgo, que incluye la irradiación corporal total; riesgo moderado, irradiación de abdomen superior, irradiación de medio cuerpo e irradiación corporal superior; riesgo bajo, irradiación craneoespinal, de cabeza y cuello, región inferior torác y la pelvis; mínimo riesgo, irradiación de las extremidades.

**Tabla 6: Emetogenicidad de la radioterapia.**

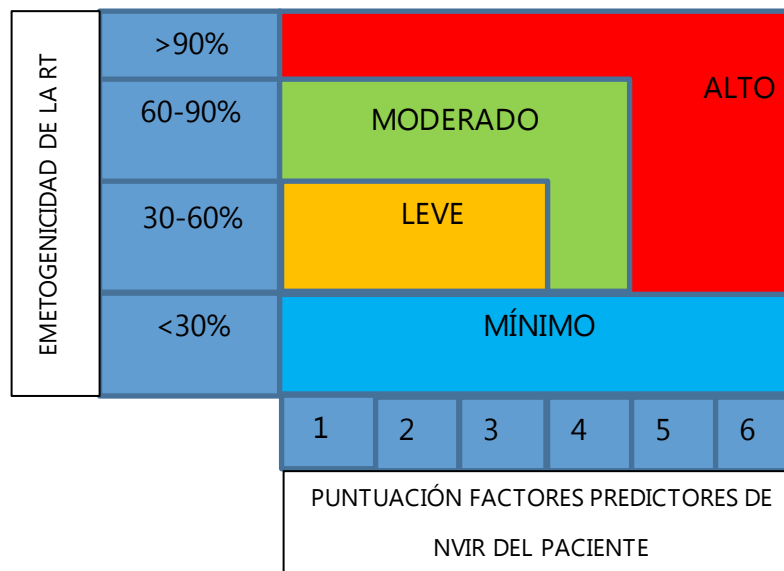
>90%	60-90%	30-60%	<30%
Corporal total Nodal total	Hemicuerpo superior Medio cuerpo Abdomen superior	Craneal o craneoespinal Cabeza y cuello Pelvis Zona inferior de tórax	Mama Extremidades

**Tabla 7: Puntuación según factores de riesgo para NVIR.**

FACTOR DE RIESGO		PUNTUACIÓN
<b>EDAD</b>	>55 años	0
	<55 años	1
<b>SEXO</b>	Hombre	1
	Mujer	2
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>	SÍ (>100g/día)	0
	NO	1
<b>NÁUSEAS Y VÓMITOS PREVIOS</b>	SÍ	1
	NO	0
<b>ANSIEDAD</b>	SÍ	1
	NO	0
<b>PERFIL DE RIESGO según puntuación</b>	<b>≤ 4 RIESGO NORMAL</b>	<b>5-6 RIESGO ELEVADO</b>

Actualmente, las recomendaciones de profilaxis antiemética dependen de la emetogenicidad de la RT (ver tabla 6). No obstante, se ha desarrollado un modelo predictor de emesis que añade a la emetogenicidad de la RT los factores predictores de emesis dependientes del paciente (figura 3). Esta estrategia ha sido propuesta con objeto de no subestimar el potencial emetógeno en determinados pacientes. Sin embargo, no se ha valorado en estudios prospectivos y por tanto, no se conoce su utilidad en la práctica clínica.

**Figura 3: Modelo del riesgo emético según la emetogenicidad de la RT y la puntuación de los factores predictores de NVIR del paciente.**



## B) RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Los factores de riesgo de desarrollo de emesis asociados al paciente generalmente se infraestiman a la hora de predecir el riesgo de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Actualmente las guías de antiemesis tienen sólo en cuenta el potencial emetógeno de la quimioterapia, sin embargo una adecuada profilaxis antiemética debe considerar las particularidades del paciente. En una reciente revisión, *Feyer y Jordan*<sup>40</sup> señalan que no debe infraestimarse la contribución de las características individuales del paciente en el riesgo emético asociado a quimioterapia señalando el sexo, la edad, la historia previa de NVIQ, la emesis durante el embarazo, la cinetosis, el consumo de alcohol, la carga tumoral, la ansiedad, las comorbilidades y la medicación concomitante como factores que deben tenerse en cuenta a la hora de predecir el riesgo emético.

Actualmente la mayoría de los factores de riesgo de NVIQ dependientes del paciente se apoyan en estudios realizados en personas sometidas a quimioterapias a altas dosis, generalmente fuera del contexto del TPH, pero podrían extrapolarse en la práctica a esta situación de la misma manera que se extendió el uso de los nuevos antieméticos en los regímenes de acondicionamiento del TPH.

### a) Sexo

El sexo femenino es un reconocido factor de riesgo de NVIQ, siendo éstas más difíciles de prevenir en mujeres<sup>10,41,42,43</sup>. En varios estudios se ha constatado una protección antiemética significativamente menor en mujeres comparado con los hombres, incluyendo estudios con antagonistas del receptor de 5-HT<sub>3</sub><sup>44</sup>.

Sin embargo, hay que señalar que la adición de antagonistas del receptor NK-1, como el aprepitant, a una combinación de dexametasona y ondansetrón parece igualar los riesgos de emesis en hombres y mujeres. Así, en un estudio de Hesketh de 2010<sup>45</sup>, se comprobó que junto con el aprepitant el 66% de las mujeres y el 69% de los hombres se protegieron de los vómitos inducidos por quimioterapia, mientras que sólo el 41% de las mujeres comparado con el 53% de los hombres obtuvieron una protección adecuada sin aprepitant.

Estas diferencias entre sexos dependiendo del régimen antiemético podrían tener su explicación en el distinto estatus hormonal, y aunque su mecanismo sea desconocido a día de hoy, parece claro que las mujeres sometidas a quimioterapia necesitan mejores estrategias antieméticas profilácticas.

#### *b) Edad*

En varios estudios distintos se ha constatado que a menor edad, mayor el riesgo de padecer NVIQ.

*López Jiménez et al.*<sup>21</sup>, en una población que incluye trasplantados, establecieron el límite de corte en 40 años, de tal manera que los pacientes con edades inferiores a 40 años alcanzaban unas tasas de respuesta completa y de protección total en torno al 16%, mientras que en los mayores de 40 años ésta ascendía a aproximadamente el 39%. En un estudio retrospectivo alemán<sup>46</sup>, en el que un total de 335 pacientes se sometieron a distintos protocolos de quimiorradioterapia, la edad inferior a 40 años fue uno de los factores de riesgo significativos de náuseas y vómitos ligados al paciente.

*Hesketh et al.*<sup>47</sup> en un estudio sobre factores pronósticos de emesis con cisplatino en dos grupos con distinta profilaxis antiemética (con y sin aprepitant), confirmó que la edad está relacionada con el grado de falta de control de emesis, de tal forma que los pacientes menores de 60 años mostraron una menor tasa de respuestas completas comparado con los grupos de edad superior. Sin embargo, se observó que en todos los grupos de edad (incluido el de menores de 60 años) existía una mejor tasa de respuestas completas en el grupo que añadió aprepitant a su régimen antiemético profiláctico.

#### *c) Antecedentes personales*

- El antecedente de emesis gestacional se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer NVIQ<sup>48</sup>.
- La cinetosis también es otro factor explorado que parece conllevar un mayor riesgo de emesis tras la quimioterapia<sup>49</sup>.
- La ingesta de alcohol se ha asociado con un menor riesgo de NVIQ<sup>50,51</sup>. Ingestas de alcohol superiores a 100g/día se han asociado a menor emesis después de la administración de cisplatino.



- El haber padecido NVIQ con anterioridad, en otros ciclos de quimioterapia, también se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer emesis. En el estudio de AMENO-1<sup>21</sup> éste factor fue significativo y su influencia se objetivó tanto en el periodo agudo como demorado.

#### *d) Náuseas y vómitos anticipatorios*

Las náuseas y vómitos anticipatorios (NVA) son una respuesta condicionada a la quimioterapia que presentan hasta el 25% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia, generalmente se observa a partir del cuarto ciclo<sup>52</sup>.

La fisiopatología se ajusta al modelo de Pavlov<sup>53</sup> en el que un estímulo condicionado (como pudiera ser el ver a la enfermera o incluso el estar en una estancia física concreta) se asocia a un estímulo no condicionado (la quimioterapia) que produce una respuesta no condicionada (náuseas y vómitos). Después de la exposición repetida a la quimioterapia, el estímulo condicionado acaba por producir la misma respuesta que el estímulo no condicionado, de tal manera que el mero hecho de ver a la enfermera puede producir náuseas y/o vómitos aún sin haberse administrado aún la quimioterapia.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de las NVA incluyen: la edad (mayor riesgo con edad <50 años), las náuseas y vómitos después de la última sesión de quimioterapia, la ansiedad y la cinetosis<sup>14</sup>.

Las NVA y las NVIQ presentan una relación bidireccional. Por una parte, se ha observado que la tasa de NVA ha descendido a medida que han mejorado los programas antieméticos. Por otra parte, una vez aparecen las NVA es muy probable que ésta contribuya a la gravedad de las NVIQ en los pacientes que reciben varios ciclos de quimioterapia<sup>54</sup>.

#### *e) Genética y farmacodinámica*

El desarrollo de la genética podría suponer una elección del antiemético idóneo para un individuo en la profilaxis de las NVIQ. Por ejemplo, los pacientes con variaciones genéticas en el gen del receptor 5-HT<sub>3B</sub> tienen una respuesta diferente al tratamiento con antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub><sup>55</sup>. Además, los estudios farmacogenómicos sobre los polimorfismos genéticos funcionales de los sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y

de la neuroquinina podrían aportar un uso más racional de los antieméticos. Así, la eficacia del tratamiento con tropisetron depende del genotipo del CYP2D6<sup>56</sup>, de tal manera que los metabolizadores rápidos o ultrarápidos están infratratados, mientras que éstos podrían beneficiarse del uso de otros antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R cuyo metabolismo no dependa de la CYP2D6.

#### *f) Tratamientos concomitantes*

Dentro de los fármacos que forman parte de la prescripción diaria de la mayoría de los pacientes sometidos a un TPH, y que se administrarán en el mismo periodo que la quimioterapia de acondicionamiento, encontramos de forma constante los fármacos antimicrobianos profilácticos y de forma ocasional los antidepresivos.

Los antidepresivos son fármacos frecuentemente empleados en pacientes con enfermedades oncohematológicas como consecuencia de la situación vital en la que se hallan. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) son de empleo frecuente en este contexto dado su perfil de seguridad. Aunque no se ha estudiado de forma prospectiva ni en la población de TPH, recientemente se ha comprobado en un estudio de casos-contróles que el empleo de ISRS y ISRSN junto con los inhibidores de los receptores de serotonina (ondansetrón) como profilaxis antiemética, produce una mayor tasa de fracasos en el control de la emesis aguda secundaria a QT altamente emetógena. Además, el empleo concomitante de aprepitant no mejoró esta disminución de la eficacia de la profilaxis antiemética<sup>57</sup>.

### **C) OTRAS VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO**

El trasplante de progenitores hematopoyéticos tiene características propias que pueden propiciar el desarrollo de náuseas y vómitos en el periodo posterior a la infusión de progenitores. Los factores con potencial emetógeno más conocidos en este periodo son: a) el DMSO; b) la profilaxis y tratamiento de las infecciones; c) la profilaxis frente al EICH en el caso del TPH alogénico; d) la mucositis y su tratamiento.

### a) DMSO

La infusión de células madre es otro de los factores de confusión menos estudiados y reportados en los estudios sobre náuseas y vómitos en el TPH. No obstante, las náuseas y vómitos son un efecto transitorio conocido de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas criopreservadas en DMSO (dimetil-sulfóxido)<sup>58,59</sup>, y la liberación de citoquinas derivadas de células no viables infundidas también puede potenciar estos efectos<sup>60</sup>. La frecuencia de efectos generales como las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal tipo cólico puede verse hasta en el 50% de los pacientes durante la infusión de las células madre crioconservadas en DMSO<sup>61</sup>.

El DMSO asocia un olor fuerte y nauseabundo<sup>62</sup>. Los pacientes experimentan un sabor y olor característicos minutos después de la administración, manteniéndose éste durante horas. Una pequeña proporción del DMSO infundido se reduce a DMS excretado a través de la piel, el aliento, las heces y la orina durante 24-48 horas desde la administración. El estímulo oloroso y gustativo viaja desde los receptores periféricos, a través del nervio olfativo y las ramas del facial, glossofaríngeo y la inervación vagal, al centro olfatorio y las vías del gusto que integran al sistema límbico e hipotalámico produciéndose unas complejas respuestas psicofisiológicas entre las que se encuentran las náuseas y los vómitos<sup>63</sup>. Existen estudios que han demostrado menor incidencia de náuseas y vómitos aplicando medidas olfato-gustativas simultáneas como el empleo de piruletas de fresa durante la infusión<sup>64</sup>.

### b) Profilaxis y tratamiento de las infecciones

En la profilaxis antimicrobiana del TPH se emplean las fluorquinolonas. Éste grupo de antibióticos tienen una incidencia general de efectos adversos baja (8-10%), en su mayoría de carácter leve y suelen implicar molestias gastrointestinales tipo náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Uno de los fármacos más empleados es el levofloxacino, que presenta en ficha técnica como efectos secundarios frecuentes las náuseas ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y como poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ) los vómitos<sup>65</sup>.

En cuanto a la profilaxis antivírica, el fármaco más frecuentemente empleado es el aciclovir. En ficha técnica se han descrito las náuseas y vómitos dentro de los efectos gastrointestinales comunes ( $> 1\%$ ,  $< 10\%$ )<sup>66</sup> que puede tener este medicamento.

En el contexto del TPH también adquiere importancia la profilaxis antifúngica. Suele emplearse el fluconazol cuya probabilidad de presentar náuseas o vómitos es frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )<sup>67</sup>. Otros antifúngicos que se han empleado en la profilaxis antifúngica en TPH son el itraconazol, el voriconazol y la micafungina, éstos presentan náuseas y vómitos con frecuencia: muy rara ( $< 1/10.000$ ), muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )<sup>68</sup> respectivamente.

Durante la fase neutropénica del TPH existe un riesgo aumentado de infección, propiciándose la administración de otros antimicrobianos que pueden tener efecto sobre las náuseas y vómitos.

#### *c) Profilaxis frente la enfermedad injerto contra huésped*

Entre los medicamentos empleados para la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se encuentran el metotrexato, la ciclosporina y la timoglobulina (ATG). El metotrexato presenta náuseas y vómitos de forma muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) especialmente las primeras 24-48 horas desde su administración, mientras que la ciclosporina de forma frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )<sup>69</sup>.

#### *d) Mucositis y su tratamiento*

La disrupción de la mucosa gastrointestinal asociada a las altas dosis de quimioterapia empleadas en el acondicionamiento del TPH puede ser responsable de las náuseas y vómitos diferidos a través del aumento de la sustancia P. La incidencia de mucositis se relaciona con la quimioterapia empleada en el acondicionamiento. Se han descrito incidencias de hasta 75% con BEAM y entre 75-100% con busulfán y la ICT. En general, la mucositis también suele ser más frecuente en aloTPH que en autoTPH<sup>70</sup>.

Cuando acontece este efecto secundario, suele emplearse medicación opioide para paliar el dolor asociado. El uso de opioides puede asociar náuseas y vómitos y puede representar un factor de confusión. No obstante, el riesgo de solapamiento entre las náuseas y vómitos relacionados con los opiáceos y las NVIQ es remoto dada la falta de correspondencia cronológica entre acondicionamiento, NVIQ, y la aparición de síntomas dolorosos relacionados con la mucositis<sup>71</sup>.

## 4. VALORACIÓN DE LAS NVIQ/R

### a) **Magnitud del problema**

En las últimas dos décadas, diversos estudios<sup>72,73,74</sup> han demostrado que las náuseas y los vómitos inducidos por el tratamiento antineoplásico son de los efectos más importantes y temidos por los pacientes con cáncer, a pesar del avance en el control de la emesis atribuible al empleo de los nuevos antieméticos. Un cuestionario realizado en 1983 puso de manifiesto que los vómitos y las náuseas eran respectivamente el primer y el segundo efecto más grave y estresante relacionado con la quimioterapia para los pacientes. Una década más tarde, las náuseas ocupaban el primer lugar y los vómitos el quinto lugar<sup>75</sup>.

A pesar de la existencia de guías clínicas antieméticas, la falta de implementación de estas medidas y el inadecuado cumplimiento terapéutico resultan en ocasiones en un control subóptimo de las NVIQ<sup>76</sup>. Así, recientemente se analizaron los regímenes profilácticos empleados en seis centros trasplantadores de la red de trasplante de Roma apreciándose gran heterogeneidad y baja consistencia según las guías disponibles<sup>77</sup>. Por este motivo recientemente ha surgido una propuesta de un score que evalúa cuánto se desvía la profilaxis antiemética empleada de la recomendada<sup>78</sup>.

A esto se añaden dos factores que también dificultan un adecuado control de las NVIQ: 1) el paciente erróneamente cree que las náuseas y vómitos son un efecto necesario de la quimioterapia que debe soportar; y, 2) la infraestimación por parte del personal sanitario de las náuseas y vómitos que realmente padecen los pacientes.

Por otra parte, debido al mejor control de los vómitos con los nuevos antieméticos de los últimos años, la calidad de vida de los pacientes se ve más deteriorada hoy día por las náuseas que por los vómitos.

Todo ello hace necesario el empleo de sistemas de medida de las NVIQ que tengan en cuenta tanto los datos objetivos (episodios de vómitos, por ejemplo) como los subjetivos (la sensación nauseosa, la intensidad de la misma, etc.) así como el impacto sobre la calidad de vida del paciente para aproximarnos a la realidad y poder evaluar la

eficacia de las medidas profilácticas antieméticas empleadas y la necesidad de medicación de rescate.

### **b) La dificultad de las náuseas**

La náusea es una experiencia desagradable subjetiva, difícil de cuantificar y más complicada de percibir por los cuidadores sanitarios. Existen estudios recientes que ponen de relieve cómo las náuseas se asocian a un deterioro de la calidad de vida del paciente.

Un estudio español abierto, multicéntrico, prospectivo y observacional analizó el impacto de la calidad de vida de los pacientes sometidos a quimioterapia moderada y altamente emetógena a través del FLI-E. La emesis y las náuseas supusieron un impacto significativo sobre la calidad de vida (FLI-E  $\leq 54$ ) en un 39% y en un 44.5% del total de ciclos, respectivamente<sup>79</sup>.

Un estudio inglés que incluyó 104 pacientes que recibieron dos ciclos de quimioterapia, la mayoría mujeres con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas, evaluó el impacto de las náuseas inducidas por quimioterapia en el status nutricional, la calidad de vida y el distrés psicológico en el paciente<sup>80</sup>. Las náuseas agudas graves durante el primer ciclo presentaron un impacto significativo en la calidad de vida física medida en términos de la escala FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*).

### **c) Sistemas de valoración de las NVIQ/R**

Existen diversas escalas que han surgido en un intento de cuantificar las NVIQ. Sin embargo, la información derivada de las mismas debe interpretarse con cautela, sobre todo si se trata de nuevas escalas en las que no aparecen datos de validez<sup>81</sup>.

Antes de proceder a describir cada una de ellas conviene tener en cuenta las limitaciones generales que éstas pueden presentar<sup>82</sup>:

- a) La disparidad en la definición de náusea, vómito y arcada entre escalas. Algunas unen vómitos y arcadas bajo un mismo concepto, mientras que otras distinguen entre las tres entidades.

- b) El dominio de los síntomas es distinto: las náuseas entran dentro de la esfera de lo subjetivo, mientras que los vómitos y las arcadas son cuantificables; es decir, se agrupan datos subjetivos con objetivos.
- c) La variabilidad y el volumen de datos que pueden recogerse según las fases (NVIQ anticipadas, agudas, demoradas), los aspectos del síntoma/signo (frecuencia, intensidad, duración) y la valoración funcional (física, social, psicológica, etc) dificultan el análisis y la comparación de los resultados incluso con el empleo de una misma escala.
- d) La falta o deficiente descripción de las medidas psicométricas y de datos de significación en el desarrollo de las escalas que apoyen su validez.
- e) La falta de claridad de algunas escalas en cuanto a los ítems exactos de los que consta.
- f) La falta de valoración de la aplicabilidad, es decir, el tener en cuenta la facilidad o dificultad de recoger los datos con la escala, en términos de comprensión y tiempo empleado.

A continuación enumeraremos las principales escalas empleadas en la valoración de las NVIQ.

1) *Morrow Assessment of Nausea and Emesis* (MANE).

La escala MANE es una herramienta retrospectiva con preguntas sobre las náuseas anticipatorias, los vómitos anticipatorios, las náuseas pos-tratamiento y los vómitos pos-tratamiento. La escala define el vómito como la expulsión de contenido a través de la boca, lo que implica que no incluye las arcadas. Se evalúa la frecuencia y la gravedad de las náuseas y vómitos anticipatorios y se cuantifica la duración de cada síntoma (horas) y el tiempo en que las náuseas y vómitos fueron peores. En la literatura existen incongruencias sobre el número de ítems de esta escala (entre 14 y 16 ítems según el artículo). También parece que hubo una adaptación posterior de la escala pero sin evaluación psicométrica acompañante. El diseño de la escala se centra en las primeras 24 horas después del tratamiento, lo que limita sus resultados a las náuseas y vómitos del periodo agudo.

Figura 4: MANE. Traducido y obtenido de *Br J Cancer 1992*<sup>83</sup>.

<p>1. ¿Experimentó <b>náusea</b> durante o después de su último tratamiento de quimioterapia?</p> <p>a) Sí</p> <p>b) No (continué con la segunda pregunta)</p> <p>2. ¿Cuánto duró la náusea? (respuesta en horas)</p> <p>3. ¿Cómo describiría la náusea en su peor momento? Muy leve, leve, moderada, grave, muy grave, insoportable.</p> <p>4. ¿Cuándo tuvo lugar la náusea en su peor momento? Durante el tratamiento, 0-4 horas después del tratamiento, 4-8 horas después del tratamiento, 8-12 horas después del tratamiento, 12-24 horas después del tratamiento, <math>\geq 24</math> horas después del tratamiento, misma intensidad todo el rato.</p>
<p>5. ¿Experimentó <b>vómitos</b> durante o después de su último tratamiento de quimioterapia?</p> <p>a) Sí</p> <p>b) No (continúe con la tercera pregunta)</p> <p>6. ¿Cuánto duraron los vómitos? (respuesta en horas)</p> <p>7. ¿Cómo describiría los vómitos en su peor momento? Muy leves, leves, moderados, graves, muy graves, insoportable.</p> <p>8. ¿Cuándo sufrió los vómitos en su peor momento? Durante el tratamiento, 0-4 horas después del tratamiento, 4-8 horas después del tratamiento, 8-12 horas después del tratamiento, 12-24 horas después del tratamiento, <math>\geq 24</math> horas después del tratamiento, misma intensidad todo el rato?</p>
<p>9. ¿Experimentó náusea ANTES de la administración de su último tratamiento de quimioterapia?</p> <p>a) Sí</p> <p>b) No (vaya a la cuarta pregunta)</p> <p>10. ¿Cómo describiría la náusea previa al tratamiento? Muy leve, leve, moderada, grave, muy grave, insoportable.</p> <p>¿Cuántas horas antes del tratamiento apareció la primera náusea? (horas)</p>
<p>11. ¿Experimentó vómitos ANTES de la administración de su último tratamiento de quimioterapia?</p> <p>a) Sí</p> <p>b) No (vaya a la quinta pregunta)</p> <p>12. ¿Cómo describiría los vómitos previos al tratamiento? Muy leves, leves, moderados, graves, muy graves, insoportables.</p> <p>13. ¿Cuántas horas antes del tratamiento apareció el primer vómito? (horas)</p>



14. ¿Tomó medicación para las náuseas y/o vómitos en su último tratamiento quimioterápico?
- Sí
  - No
15. ¿Fue útil? Mucho, algo, poco, nada.

2) *Rhodes Index for nausea, vomiting and retching* (INVR).

El INVR es una escala de 8 ítems que miden la experiencia de la náusea, el vómito y las arcadas. Cada ítem se gradúa según una escala de cinco estadios y los pacientes deben recoger los síntomas padecidos en las últimas 12 (ó 24) horas especificando la frecuencia, el distrés originado por el síntoma y la experiencia asociada al mismo.

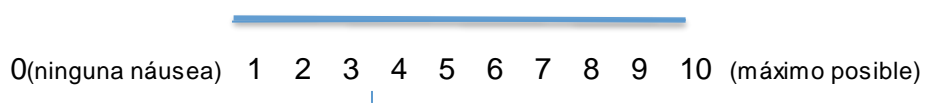
**Figura 5: Cuestionario INVR. Traducido de Rhodes et al<sup>84</sup>.**

En las últimas 12 (24) horas:					
Número de vómitos	≥7	5-6	3-4	1-2	NINGUNO
Distrés asociado a las arcadas	NINGUNO	LEVE	MODERADO	BASTANTE	GRAVE
Distrés asociado a los vómitos	GRAVE	NOTABLE	MODERADO	LEVE	NINGUNO
Duración de las náuseas	SIN NÁUSEAS	≤1 HORA	2-3 HORAS	4-6 HORAS	>6 HORAS
Distrés asociado a náuseas	NINGUNO	LEVE	MODERADO	NOTABLE	GRAVE
Cantidad vomitada	ABUNDANTE (≈3 tazas)	NOTABLE (2-3 tazas)	MODERADA (1/2-1 taza)	ESCASA (≈1/2 taza)	NINGUNA
Nº de episodios de náuseas	≥7	5-6	3-4	1-2	NINGUNA
Número de arcadas	NINGUNO	1-2	3-4	5-6	≥7

### 3) MAT (*MASCC Antiemesis Tool*)<sup>85</sup>.

El MAT se compone de 8 ítems. Cuatro de estos ítems se refieren a la ocurrencia, la duración y la frecuencia de las náuseas y vómitos agudos, y los otros cuatro a la ocurrencia, duración y frecuencia de las náuseas y vómitos demorados. El MAT se desarrolló realizando una revisión sobre las NVIQ, a través de entrevistas con clínicos y con la colaboración de un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos clínicos en náuseas y vómitos reunidos por el MASCC. Los ítems dicotómicos se evalúan de forma binomial (0/1) y las variables continuas según una escala del 0 al 10. Los ítems no se suelen sumar si no que se evalúan en el contexto de la práctica clínica.

**Figura 6: Herramienta de antiemesis de la MASCC. Obtenida de la página oficial ([www.mascc.org](http://www.mascc.org)).**

Se rellena el siguiente cuestionario en dos ocasiones: 1) después de las primeras 24 horas de la administración de quimioterapia; 2) cuatro días después de recibir la quimioterapia.	
1) ¿Ha vomitado en las 24 horas posteriores a la quimioterapia?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2) Si ha vomitado durante las 24 horas siguientes a la quimioterapia, ¿cuántas veces lo ha hecho? (Contestar con un número)	
3) ¿Ha tenido náuseas durante las 24 horas posteriores a la quimioterapia?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
4) Si ha tenido náuseas, por favor, marque o escriba el número que más se acerque a su experiencia. ¿Cuántas náuseas ha tenido en las últimas 24 horas? (Escriba un número según la escala expuesta)	
	

#### 4) Escala analógica visual (EAV)

Consiste en evaluar de una forma gráfica la intensidad de las náuseas. La más frecuente consiste en una regla de 100mm en la que el extremo 100mm representa náusea máxima y el extremo 0 mm equivaldría a ausencia de náuseas.

### c) Sistemas de medida de la calidad de vida de las NVIQ en el TPH

En la actualidad se dispone de una herramienta global (FACT-BMT) que permite registrar la calidad de vida asociada al trasplante de precursores hematopoyéticos. No obstante, ésta no es específica ni hace especial hincapié en las NVIQ/R del acondicionamiento. Por ello, existen y se emplean otras escalas para evaluar el impacto que sobre la calidad de vida del paciente ejercen las NVIQ/R. Éstas no están orientadas exclusivamente al paciente que va a recibir precursores hematopoyéticos y se emplean de forma global en oncología y hematología para valorar el efecto de las NVIQ en la calidad de vida de los pacientes.

Procedemos brevemente a comentar las escalas más empleadas en la literatura sobre el impacto en la calidad de vida en las NVIQ.

- 1) El FACT-BMT (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation*) es un auto-registro de la calidad de vida que se desarrolló originalmente para los pacientes con cáncer. Posee 50 ítems, 27 preguntas generales y 23 preguntas específicas para los pacientes sometidos a TPH. Se subdivide en escalas que valoran el bienestar físico, social/familiar, emocional, funcional así como “preocupaciones adicionales”. Los ítems se puntúan de 0 a 4, cuanto mayor la puntuación mejor la calidad de vida del paciente. La validez de esta medida de valoración está avalada por un coeficiente de Pearson con respecto al FLI-C (*Functional Living Index-Cancer*) de 0.79, con un 0.58 en relación con la escala de ansiedad manifiesta de Taylor y un 0.56 frente al ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Recientemente se ha publicado un artículo que evalúa la calidad de vida según el FACT-BMT, aunque éste hace énfasis en síntomas generales (fatiga,

somnolencia, etc.) y no se centra de forma específica en las náuseas y vómitos inducidos por el acondicionamiento del TPH<sup>86</sup>.

2) *Functional Living Index-Emesis (FLI-E)*<sup>87</sup>.







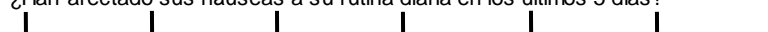


El FLI-E es una adaptación del FLI-C. Se trata de un cuestionario de calidad de vida específico para las náuseas y los vómitos que se desarrolló y validó para un periodo de tres días que incluyó la fase aguda (las primeras 24 horas desde la administración de QT) y los primeros dos días de la fase demorada (de 24 a 72 horas desde la administración de QT). Posteriormente, se realizó un estudio para validar el FLI-E tanto para la fase aguda como para una fase demorada más prolongada (del día 2 al día 6 post-QT) en pacientes sometidos a cisplatino a altas dosis.<sup>88</sup>. Incluye 18 ítems, 9 para las náuseas y 9 para los vómitos que son medidos en una escala analógica visual.

La figura 7 muestra el cuestionario que empleamos en nuestro estudio para valorar el impacto de las NVIQ/R en la calidad de vida del paciente. El cuestionario constó de 18 preguntas, de las cuales exponemos las nueve primeras referidas a las náuseas. Las mismas preguntas se emplearon para los vómitos pero referidas a éstos. En nuestro estudio el cuestionario se completó antes de la primera dosis de QT y a las 24 horas de finalizada la última administración de QT.

3) Escala específica de náuseas y vómitos junto con calidad de vida asociada (CINE-QOL).

El CINE-QOL<sup>89</sup> integró medidas de evaluación de calidad de vida junto con medidas de síntomas específicos. Empleó la escala EORTC QLQ-C30 para la mayoría de sus preguntas y además incluyó cinco ítems sobre el efecto de las NVIQ en el funcionamiento y el bienestar del paciente de la escala Osoba de Náusea y Emesis, otros ítems de la escala de MANE que evaluaban la gravedad, la duración y la frecuencia de las NVIQ y de las arcadas junto con ítems novedosos para evaluar la satisfacción del paciente con el tratamiento antiemético y características sociodemográficas. Las propiedades psicométricas del Nuevo cuestionario mostraron validez y fiabilidad para su empleo en ensayos clínicos.

**Figura 7: Cuestionario sobre las náuseas y los vómitos padecidos en los últimos cinco días. FLI-E empleado en nuestro estudio.**

<b>CUESTIONARIO SOBRE LAS NAUSEAS Y LOS VOMITOS</b>	
<i>La información de este cuestionario debe ser rellanda sólo por el paciente</i>	
<b>NÁUSEAS</b>	
<p>Piense en las veces en que ha tenido <b>náuseas</b> durante los <b>últimos 5 días</b>.</p> <p>(Por favor, conteste a las preguntas siguientes con una marca vertical ( <math>\psi</math> ) que cruce la línea horizontal.)</p>	
<p>1. ¿Ha tenido náuseas en los últimos 5 días?</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>En absoluto <span style="float: right;">Muchas</span></p>	<p>Medida realizada por investigador</p> <p>Q1 _____</p>
<p>2. ¿Han afectado o hubieran afectado sus náuseas a su capacidad para realizar sus actividades recreativas o de tiempo libre habituales en los últimos 5 días?</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>En absoluto <span style="float: right;">Mucho</span></p>	<p>Q2 _____</p>
<p>3. ¿Han afectado o hubieran afectado sus náuseas a su capacidad de preparar una comida o de hacer pequeñas reparaciones en su casa en los últimos 5 días?</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>Mucho <span style="float: right;">En absoluto</span></p>	<p>Q3 _____</p>
<p>4. ¿Hasta qué punto han afectado sus náuseas a su capacidad de apreciar una comida en los últimos 5 días?</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>En absoluto <span style="float: right;">Mucho</span></p>	<p>Q4 _____</p>
<p>5. ¿Hasta qué punto han afectado sus náuseas a su capacidad de apreciar una bebida en los últimos 5 días?</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>En absoluto <span style="float: right;">Mucho</span></p>	<p>Q5 _____</p>
<p>6. ¿Hasta qué punto han afectado sus náuseas a su deseo de pasar tiempo con la familia y amigos en los últimos días?</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>Mucho <span style="float: right;">En absoluto</span></p>	<p>Q6 _____</p>
<p>7. ¿Han afectado sus náuseas a su rutina diaria en los últimos 5 días?</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>En absoluto <span style="float: right;">Mucho</span></p>	<p>Q7 _____</p>
<p>8. Evalúe el grado en que sus náuseas le han causado dificultades (a usted personalmente) en los últimos 5 días.</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>En absoluto <span style="float: right;">Mucho</span></p>	<p>Q8 _____</p>
<p>9. Evalúe el grado en que sus náuseas han causado dificultades a las personas más cercanas a usted en los últimos 5 días.</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>En absoluto <span style="float: right;">Mucho</span></p>	<p>Q9 _____</p>

#### 4) Módulo de náuseas y vómitos de la escala OSOBA (NV5).

El NV5 mide el funcionamiento social y físico en el contexto de las NVIQ y su empleo fue validado como parte del instrumento EORTC QLQ-C30. Aunque su autor defiende que es una herramienta que no debe emplearse sola, existen estudios con antieméticos que lo han empleado junto a otras medidas que incluían frecuencia y duración de las náuseas y vómitos. El NV5 evalúa cinco ítems que se refieren específicamente al efecto de las náuseas y los vómitos en el apetito, el sueño, las actividades físicas, la vida social y el disfrute de la vida.

Por ejemplo, en un reciente artículo de *Giralt et al.*<sup>18</sup> que compara tres dosis distintas de profilaxis antiemética de palonosetrón (una, dos o tres dosis) en el autoTPH del MM, se empleó el cuestionario de Osoba para valorar el impacto de las NVIQ. En este estudio, la mayoría de los pacientes presentaron mínima o ninguna interferencia en su funcionamiento diario en los dos días de acondicionamiento (los dos días previos a la infusión) independientemente de la dosis de palonosetrón que recibieran. Sin embargo, en los cinco días posteriores a la infusión, un mayor porcentaje de pacientes presentaron ninguno o poco impacto funcional en los grupos de dos o de tres dosis de palonosetrón (70.8% y 56% respectivamente) comparado con el grupo de una sola dosis (41.7%).

La figura 8 muestra el NV5<sup>89</sup> en el que se evalúa cada una de las categorías con las cuatro gradaciones disponibles.

**Figura 8: MÓDULO DE OSOBA DE NÁUSEAS Y VÓMITOS (NV5).**

Evaluación de las náuseas y vómitos en las últimas 24 horas:	En absoluto (1)	Un poco (2)	Bastante (3)	Mucho (4)
¿Interfirió con el <b>apetito</b> ?				
¿Afectó al <b>sueño</b> ?				
¿Interfirió con <b>actividades físicas</b> (como autocuidado o salidas)? ¿Interfirió en su <b>vida social</b> ?				
¿Interfirió en su <b>disfrute de la vida</b> ?				

#### **d) Evaluación de las NVIQ/R en estudios en TPH**

Se han descrito las escalas y las medidas de valoración de las NVIQ/R más habituales. La mayoría de ellas surgieron de la necesidad de contabilizar las náuseas y emesis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia, pero ninguna es exclusiva ni ha sido valorada su utilidad en estudios para las NVIQ/R en el TPH. El FACT-BMT sí está orientado al TPH, sin embargo éste pone más énfasis en otros ítems distintos de las náuseas y los vómitos.

El uso de los antieméticos profilácticos en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia altamente emetógena se extrapoló a los pacientes sometidos a acondicionamientos para TPH. De la misma manera, podemos asumir que las medidas de valoración descritas son válidas, o al menos útiles, en la gradación de las náuseas y los vómitos en el contexto del TPH. El problema fundamental estriba en la falta de uniformidad y homogeneidad a la hora de valorar las mismas entre distintos estudios.

La tabla 8 muestra algunos estudios realizados en TPH con distintos criterios en la valoración de las náuseas y los vómitos y la calidad de vida asociada a los mismos.

Tabla 8: Criterios de valoración de las NVIQ/R en distintos estudios en TPH.

ESTUDIOS	VALORACIÓN DE LAS NÁUSEAS	VALORACIÓN DE VÓMITOS	EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA
<i>Ballen et al.</i> <sup>26</sup> , 2001.	Escala categórica diaria del 1 al 4 (1= ninguno; 2= leve; 3= moderado, interfiere con vida diaria; 4= grave, encamado por náuseas).	Número de episodios de vómitos diarios.	No.
<i>López Jiménez et al.</i> <sup>21</sup> , 2006.	EAV diaria (0-100mm) Náuseas significativas >25mm.	Número de episodios de vómitos diarios.	Cuestionario FLI-E (antes de iniciar QT/RTP y en el día 6).
<i>Musso et al.</i> <sup>17</sup> , 2010.	CTCAE Grado 0= ausentes; Grado 1= disminución ingesta; Grado 2= disminución muy importante de la ingesta; Grado 3= sin ingesta.	CTCAE. Grado 0= ausente; Grado 1= 1 episodio/24hrs; Grado 2=2-5 episodios/24 hrs; Grado 3= 6-10 episodios/24hrs; Grado 4=>10 episodios/24hrs.	No.
<i>Rzepecki et al.</i> <sup>27</sup> , 2009. <i>Pielichowski et al.</i> <sup>23</sup> , 2011.	Escala categórica c/6hrs desde QT ( <i>ninguna</i> : sin náuseas; <i>leve</i> : leve náusea sin afectar actividades de la vida diaria; <i>moderada</i> : náuseas que afectan actividades de la vida diaria; <i>grave</i> : náusea extrema que afecta de forma muy importante las actividades de la vida diaria).	Número de episodios eméticos diarios.	No.
<i>Giralt et al.</i> <sup>18</sup> , 2011.	Escala de Likert (0= ninguna; 1= leves; 2= moderadas; 3= graves náuseas).	Número de episodios eméticos diarios.	Módulo de Osoba de Náusea y Emesis.



## 5. ANTIEMÉTICOS EN EL TPH

### A) ANTIEMÉTICOS DE LA ERA PRE-SETRÓN

#### a) Características de los antieméticos de la era pre-setrón

Dentro de los fármacos más empleados en la era anterior a la aparición de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R, y que en la actualidad aún se pueden utilizar como medicación adyuvante o de rescate, se encuentran: fenotiazinas, benzamidas sustituidas, antihistamínicos, butirofenonas, corticoides, benzodiazepinas y los cannabinoides. Estos antieméticos también son descritos como de bajo índice terapéutico y han sido relegados a un tercer plano tras la aparición de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R y los inhibidores del receptor de neuroquinina-1. La tabla 9 muestra la dosis habitual empleada como profilaxis antiemética de las NVIQ. Estos datos provienen de estudios efectuados en pacientes con cáncer y en tratamiento con quimioterapia altamente emetógenas sin TPH<sup>3</sup>.

**Tabla 9: Dosis habituales de los antieméticos más frecuentemente empleados en la época pre-setrón.**

FÁRMACO	DOSIS DIA 1 (previo a administración de QT)	DOSIS DESPUÉS DE LA QT
Metoclopramida	1-2mg/kg i.v.	1-2mg/kg i.v. 2hrs después de la QT; dosis oral 0.5mg/kg cada 6 horas en los días 2-4.
Proclorperazina	5-10mg i.v.; dosis oral: 5-10 mg.	Dosis oral: 5-10mg cada 6 horas según necesidades.
Dronabinol	Dosis oral: 5mg/m <sup>2</sup>	Dosis oral: 5mg/m <sup>2</sup> cada 2-4 horas según necesidades.
Nabilona	Dosis oral: 1-2mg.	Dosis oral: 1-2mg dos veces al día o según necesidades.
Olanzapina	Dosis oral: 5mg diría durante dos días previos a la QT; 10 mg en el día 1.	Dosis oral: 10 mg diarios en días 2-4.

## Antagonistas de receptores de dopamina

Con el empleo de los antagonistas dopaminérgicos ha surgido el descubrimiento de nuevos receptores de dopamina. Estudios de la emesis efectuados en hurones<sup>90,91</sup> y en musarañas<sup>92</sup> sugieren que los receptores dopaminérgicos involucrados en el vómito, a través de la inhibición de la adenilato ciclasa, implican no sólo al receptor D<sub>2</sub> sino también al receptor D<sub>3</sub>.

Aunque es bien conocido que el efecto antiemético de los antagonistas de receptor de dopamina se produce al antagonizar los receptores de dopamina D<sub>2</sub> en el área postrema, se ignora todavía el origen de la dopamina necesaria para activar estos receptores y provocar la emesis<sup>93</sup>. Su uso clínico se ve limitado por los efectos secundarios asociados al bloqueo dopaminérgico a nivel central: las reacciones extrapiramidales, la desorientación y la sedación. Por este motivo no se emplean como agentes profilácticos de las NVIQ y su uso ha quedado relegado a agentes adyuvantes para tratar las náuseas y vómitos establecidos.

### *Proclorperazina*

Los agentes más empleados como antieméticos en la época previa a los setrones fueron las fenotiazinas<sup>94</sup>, principalmente la proclorperazina. Su actividad antiemética se debe a su capacidad de bloquear, en grado variable, los receptores D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> y colinérgicos muscarínicos. Se metaboliza en el hígado y las reacciones oxidativas de su metabolismo dependen fundamentalmente del CYP2D6.

Su eficacia e indicaciones son similares a los de la metoclopramida, si bien es mayor el riesgo de producir sedación y movimientos anormales del tipo de las distonías y acatisia, e hipotensión. Se han llegado a administrar dosis de 100-120 mg/día para los vómitos provocados por citotóxicos, con el consiguiente riesgo de efectos secundarios.

El primer estudio controlado doble ciego de las NVIQ<sup>95</sup>, efectuado en los años 60, comparó la emesis en 300 pacientes con cáncer gástrico en tratamiento con 5-fluorouracilo y aleatorizados a recibir placebo, proclorperazina 5mg o tiopropazate, trimetobenzamida (200mg) o antihistamínicos 20 minutos antes de las comidas. Sólo las fenotiazinas se mostraron significativamente superiores al placebo. Los fármacos que se mostraron más potentes fueron los que a su vez produjeron más sedación.

*Lindley et al.*<sup>96</sup> evaluaron la eficacia antiemética de la proclorperazina, el ondansetrón y la dexametasona en la prevención de las NVIQ demorada en 232 pacientes que recibieron fundamentalmente ciclofosfamida/doxorubicina o carboplatino (regímenes moderada o altamente emetógenos). Todos los pacientes recibieron ondansetrón (24mg) y dexametasona (20mg v.o.) antes de la quimioterapia y entre los días 2-5 recibieron proclorperazina (15mg b.i.d.), ondansetrón (8mg b.i.d.) o dexametasona (8mg b.i.d.). Se alcanzó el control total (ausencia de vómitos, de medicación de rescate y náuseas < 10 mm según una EAV de 0 a 100mm) en el 78% de los pacientes en el periodo agudo y no existieron diferencias significativas entre las tres ramas del estudio. No debemos olvidar que las tres ramas recibieron profilaxis antiemética que incluía ondansetrón el primer día. Un 43-57% de los pacientes presentaron NVIQ demoradas (definidas como cualquier emesis o náusea >10mm en EAV o necesidad de medicación de rescate) sin que existieran diferencias significativas entre los que recibieron proclorperazina, ondansetrón o dexametasona.

#### *Metoclopramida*

La metoclopramida es una benzamida cuya actividad antiemética se debe a su acción procinética debida al agonismo con el receptor 5-HT<sub>4</sub>, el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> (a dosis convencionales) y el bloqueo de receptores 5-HT<sub>3</sub> (a dosis elevadas). La metoclopramida eleva el umbral de la zona gatillo y disminuye la sensibilidad de los nervios viscerales que transmiten el impulso aferente desde el tracto gastrointestinal al centro del vómito en la formación reticular lateral.

En el caso de los vómitos inducidos por quimioterapia, en los que la activación de los receptores de 5-HT<sub>3</sub> juegan un papel importante, son necesarias dosis muy elevadas de metoclopramida (2mg/kg i.v. cada 2horas, o bien una dosis de carga de 3mg/kg seguida de infusión i.v. hasta un total de 10mg/kg en 24 horas) para lograr el efecto antiemético. Con estas dosis aparecen efectos no deseados, como son los movimientos extrapiramidales (debido a la acción anti-D<sub>2</sub> a nivel del neoestriado), la sedación y la diarrea.

Su metabolismo es hepático adquiriendo especial protagonismo el CYP2D6 de tal manera que en los metabolizadores lentos se produce una eliminación más lenta del fármaco.

Dos estudios randomizados, doble ciego<sup>97</sup> en 41 pacientes, sin exposición previa a QT y que recibieron cisplatino ( $120\text{mg}/\text{m}^2$ ), compararon metoclopramida ( $2\text{mg}/\text{Kg}$  cada 2 horas x 5 dosis) con placebo, y por otro lado, metoclopramida con proclorperazina ( $10\text{mg}$  i.m. cada 2 horas x 5 dosis). Los pacientes con metoclopramida presentaron significativamente menos episodios de emesis que el placebo y que la proclorperazina (mediana de vómitos, 1.0 vs. 10.5;  $p = 0.001$ ; 1.5 vs. 12.0;  $p = 0.005$ , respectivamente). Este artículo concluyó que: la metoclopramida era efectiva y segura, ya que sólo observaron sedación leve y un solo caso de reacción extrapiramidal; la proclorperazina era mínimamente mejor que el placebo; la dopamina probablemente no fuera el mecanismo principal mediador de las NVIQ.

Un estudio prospectivo randomizado<sup>98</sup> incluyó a un total de 165 pacientes aleatorizados en cinco grupos que recibieron sólo metoclopramida ( $1.5\text{ mg}/\text{kg}$  cada 2 h x 5 dosis); metoclopramida y dexametasona ( $8\text{ mg}$  cada 6 horas i.v. x 4 dosis); clorpromazina ( $12.5\text{ mg}$  cada 6 horas x 4 dosis) y dexametasona; metoclopramida, dexametasona y clorpromazina ó metoclopramida y clorpromazina. Todos los pacientes recibieron QT en combinación con cisplatino a altas dosis. El grupo de la clorpromazina y dexametasona fue significativamente menos eficaz en términos de protección antiemética comparado con el resto de los grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de los grupos pero los mejores resultados los obtuvo la combinación de metoclopramida y dexametasona.

### *Butirofenonas*

El haloperidol es una butirofenona que bloquea receptores  $D_2$ , pero no los  $H_1$  ni los muscarínicos. Su uso ha quedado relegado a adyuvante antiemético frente a la emesis de brecha debido a su estrecho índice terapéutico y a la aparición de antieméticos de alto índice terapéutico.

Un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado<sup>99</sup> comparó la eficacia antiemética de la metoclopramida ( $2\text{ mg}/\text{kg}$  i.v. cada 2 horas x 5 dosis) y el haloperidol ( $3\text{mg}$  i.v. mismo esquema que metoclopramida) en 28 pacientes a los que se les administró cisplatino ( $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ ). Un 36% de los pacientes con metoclopramida y un 20% de los pacientes con haloperidol no presentaron emesis.

En otro estudio prospectivo<sup>100</sup> en pacientes que recibieron QT (ciclofosfamida, doxorubicina o metotrexate y fluoracilo) por cáncer de mama se estableció que ni la proclorperazina ni el haloperidol asociados a dexametasona eran estrategias antieméticas efectivas y que no existían diferencias significativas entre ambos regímenes.

### *Olanzapina*

La olanzapina es un antipsicótico con alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub> y los receptores D<sub>2</sub>. Su potencial antiemético se asocia al bloqueo que puede producir en receptores colinérgicos, dopaminérgicos, 5-HT<sub>3</sub> e histaminérgicos a nivel de la zona desencadenante quimiorreceptora.

Un estudio doble ciego en fase III<sup>101</sup> demostró la utilidad de la olanzapina (10mg v.o. al día durante tres días) frente a la metoclopramida (10mg v.o. durante tres días) en el tratamiento de la emesis de brecha cuando fracasó un régimen antiemético profiláctico consistente en dexametasona (12mg i.v. primer día seguido de 8mg/día los días 2-4), palonosetrón (0.25mg i.v.) y fosaprepitant (150mg i.v.) en 266 pacientes tratados con cisplatino ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) o doxorubicina ( $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida ( $\geq 600$  mg/m<sup>2</sup>). Un 70% de los pacientes que recibieron olanzapina frente a un 31% de los que recibieron metoclopramida no presentaron emesis en las 72 horas de observación desde su administración.

### *Domperidona*

La domperidona tiene una estructura química parecida a las butirofenonas y actúa como bloqueante de los receptores dopaminérgicos periféricos (fundamentalmente los receptores D<sub>2</sub>). No es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que presenta un perfil de seguridad mayor que el de la metoclopramida pues no produce en general sedación ni manifestaciones extrapiramidales. También incrementa la motilidad gastrointestinal. Frente a los vómitos por citotóxicos tiene una eficacia similar o ligeramente inferior a la de la metoclopramida<sup>102</sup>.

## Antieméticos sin actividad eminentemente antidopaminérgica

### *Cannabinoides*

El dronabinol parece actuar selectivamente sobre receptores CB1 en zonas específicas del complejo vagal dorsal para inhibir la emesis. Tanto el dronabinol como la nabilona poseen una eficacia antiemética débil combinada con efectos secundarios beneficiosos como la sedación y la euforia. Estas propiedades las convierten en alternativas útiles como terapia adyuvante en pacientes seleccionados. En las guías de la ASCO<sup>36</sup> y la NCCN<sup>31</sup>, los cannabinoides se recomiendan para los pacientes intolerantes o refractarios a antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R o corticoides y aprepitant.

En una revisión sistemática<sup>103</sup> de la eficacia de los cannabinoides (orales: nabilona y dronabinol; intramuscular: levonantradol) en la prevención de las NVIQ, éstos se mostraron levemente mejores que los antagonistas de receptores dopaminérgicos (fenotiazinas, haloperidol y metoclopramida). Así, en seis de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, la rama de los cannabinoides obtuvo un 57% de ausencia de vómitos frente a un 45% en la rama control (placebo o uno o varios de los siguientes: proclorperazina, metoclopramida, clorpromazina, tietilperazina, haloperidol, domperidona, alizaprida) en el periodo agudo en pacientes tratados con QT altamente y moderadamente emetógena. No obstante, su utilidad clínica se vió limitada por la alta incidencia de efectos adversos (mareos, disforia, alucinaciones).

### *Benzodiazepinas*

La acción antiemética de las benzodiazepinas, como el lorazepam, se debe a sus efectos sedantes, ansiolíticos y posiblemente a una acción depresora del centro del vómito<sup>104</sup>. Su uso en NVIQ se limitó a la adyuvancia<sup>105</sup>, pero actualmente parecen jugar un papel más prominente en las NVA<sup>106</sup> junto con las terapias conductuales y como parte de la medicación de rescate en la emesis de brecha<sup>31</sup>.

### *Antihistamínicos*

Los antihistamínicos se han administrado como antieméticos y como agentes adyuvantes para prevenir las reacciones distónicas relacionadas con los antagonistas dopaminérgicos. La difenhidramina, la hidroxicina y la benzotropina son los agentes que han sido más empleados en este contexto. Existen estudios<sup>107</sup> que han demostrado que

estas drogas no poseen actividad antiemética y puesto que los antagonistas dopaminérgicos han sido desbancados por los nuevos antieméticos hoy día no se emplean para la profilaxis y tratamiento de las NVIQ.

### *Corticoides*

Su mecanismo de acción es desconocido, aunque se postula que su efecto antiinflamatorio vía metabolismo eicosanoide pueda estar involucrado. Dos observaciones en un estudio de la emesis en el hurón apuntaron hacia el hipotético mecanismo antiinflamatorio. El primero fue la falta de efecto de los corticoides sintéticos en la emesis inducida por apomorfina e ipecuana, que producen un tipo de emesis más aguda y de inicio rápido en comparación con la que se produce por quimioterapia. La segunda observación consiste en que el tetracisactrin, una hormona mimética corticotrófica, no consiguió controlar la emesis inducida por apomorfina en el hurón pero sí la emesis aguda y demorada inducida por cisplatino<sup>108</sup>. Otros mecanismos planteados son: la activación de receptores glucocorticoideos en el núcleo del tracto solitario de la médula<sup>109</sup>; y, un posible antagonismo a nivel de los receptores 5-HT<sub>3A</sub> en el *Xenopus*<sup>110</sup>. Además, se ha demostrado que en el hombre los niveles plasmáticos de cortisol están inversamente relacionados con la emesis inducida por cisplatino, lo que aboga a favor de que los corticoides puedan ser moduladores naturales de la emesis.

En 1979 aparece la primera mención de las posibles características antieméticas de los corticoides sintéticos<sup>111</sup>. Poco después un estudio piloto demostró la eficacia de la metilprednisolona<sup>112</sup>. Otro estudio estableció que dosis altas de dexametasona en los pacientes en tratamiento con cisplatino u otras combinaciones de citotóxicos presentaban buenas respuestas en el control de las náuseas y vómitos llegando a tasas del 50% en los que habían fracasado a los antieméticos estándar de entonces y hasta del 71% en los pacientes que no habían recibido antieméticos previamente<sup>113</sup>.

En un metaanálisis de 32 ensayos clínicos randomizados que evaluó a 5613 pacientes que recibieron QT moderada (7/32 estudios) o altamente emetógena (25/32 estudios), la dexametasona fue superior tanto a placebo como la ausencia de tratamiento en términos de ausencia de emesis (vómitos) en la fase aguda (RR 1.3) y en la fase demorada (RR 1.3)<sup>114</sup>. Las dosis de dexametasona que se emplearon en la fase aguda fueron de 8 a 100mg, aunque en más de la mitad de los casos la dosis empleada fue de

20mg. No obstante, la dexametasona como agente antiemético único es insuficiente para el adecuado control de las NVIQ en la mayoría de estos pacientes<sup>36</sup>.

Aunque los corticoides son generalmente bien tolerados en el empleo a corto plazo como antieméticos, existe un estudio que pone de relieve sus efectos adversos cuando se emplean para la prevención de la emesis demorada de QT moderadamente emetógena. Así *Vardy et al.*<sup>115</sup> describieron insomnio (45%), síntomas gastrointestinales (27%), agitación (25%), aumento de apetito (18%), aumento de peso (17%), rash (15%) y depresión (7%) como algunos de los efectos secundarios más frecuentes.

Además, el empleo de dosis altas de corticoides en la etapa pretrasplante se ha asociado a un aumento de la incidencia de la enfermedad-injerto-contra-huésped (EICH) crónica<sup>116</sup> y a un aumento de infecciones bacterianas y fúngicas<sup>117</sup>. Por estos motivos, existe cierta controversia en su empleo rutinario como antieméticos en el contexto del TPH.

#### *b) Estudios de antiemesis en TPH en la era pre-setrón*

La proclorperazina y la metoclopramida se compararon en un estudio randomizado y doble ciego de *Gilbert et al.*<sup>118</sup> Un total de 126 pacientes con tumores sólidos fueron tratados con quimioterapia altamente emetógena (altas dosis de cisplatino, ciclofosfamida y carmustina) seguida de autoTPH. Los pacientes se aleatorizaron según cuatro ramas: 1) proclorperazina en infusión continua  $6\text{mg}/\text{m}^2$  intravenoso durante cuatro días seguido de  $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$  y dronabinol oral  $5\text{mg}/\text{m}^2$  cada 6 horas dos dosis; 2) proclorperazina (misma dosis que 1) junto placebo; 3) metoclopramida  $80\text{mg}/\text{m}^2$  i.v. dosis de carga seguido de  $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$  y dronabinol oral (misma dosis que 1); 4) metoclopramida (misma dosis que 3) y placebo. Todos los sujetos recibieron lorazepam y difenhidramina durante los cuatro días del periodo de estudio.

La metoclopramida fue significativamente mejor en términos de antiemesis en el primer día de quimioterapia con una mediana de 1 episodio emético frente a cuatro episodios eméticos con proclorperazina (día -6;  $p < 0.002$ ). En cambio, la proclorperazina fue significativamente superior en el tercer día de tratamiento (día -4;  $p < 0.002$ ) presentando un episodio emético frente a dos con la metoclopramida. No obstante, no



hubo diferencias significativas en el periodo total del estudio. Tampoco se encontró diferencias entre las ramas que emplearon dronabinol o placebo. Un total de 19 personas salieron del estudio: 8 fueron fracasos en el tratamiento antiemético y 11 presentaron toxicidades asociadas a la medicación antiemética (diarrea, acatisia, sedación, toxicidad cardiaca).

## B) ANTIEMÉTICOS EN LA ÉPOCA DE LOS SETRONES

### a) Características de los antagonistas selectivos del receptor de serotonina tipo 3

Miner y Sanger fueron los primeros en publicar la posibilidad que tenían los antagonistas selectivos del receptor de serotonina tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>-R) de atenuar la emesis inducida por cisplatino basándose en sus estudios en el hurón<sup>119</sup>. Los citotóxicos dañan las células enterocromafines del intestino delgado provocando liberación de serotonina que posteriormente se une a los receptores serotoninérgicos en los nervios vagales aferentes iniciando así el arco emético. El efecto antiemético de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R tiene lugar sobre todo a nivel intestinal.

El perfil de seguridad de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R es similar sin ninguna toxicidad significativa, siendo los efectos adversos más frecuentes la cefalea, el estreñimiento o la diarrea leve. No obstante, el dolasetrón intravenoso ya no se emplea por el riesgo de desarrollo de arritmias ventriculares secundario a la prolongación del intervalo QT. En 2012, la FDA alertó del riesgo que también posee el ondansetrón de alargar el intervalo QT cuando es empleado en altas dosis únicas intravenosas (32mg), recomendándose emplear las dosis de 0.15mg/Kg cada 4 horas (hasta tres dosis) en las NVIQ<sup>230</sup>. El palonosetrón a dosis habitual (0.25mg i.v.) no ha presentado diferencias significativas en cuanto a la prolongación del intervalo QT<sup>231</sup>.

La aparición del ondansetrón en 1991 supuso un avance fundamental en el control de la emesis aguda. Pronto aparecieron otros antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R (granisetrón, dolasetrón, tropisetrón) y aunque presentaron diferencias en términos de afinidad por el receptor, vida media y metabolismo, los resultados clínicos sobre el control en la emesis aguda en quimioterapia altamente emetógenas fueron similares<sup>120</sup>.

Un metaanálisis<sup>228</sup> que comparó la eficacia de los cuatro antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos en términos de prevención de NVIQ en la fase aguda en ensayos clínicos que emplearon QT moderada y altamente emetógena demostró que: el granisetrón y el ondansetrón poseían eficacias similares; las dosis altas de ondansetrón (24 ó 32mg) podrían ser más efectivas que dosis bajas de ondansetrón (8mg) en la QT con cisplatino; el granisetrón parecía superior al tropisetrón tanto en regímenes con como sin cisplatino;

y, el ondansetrón podría poseer una eficacia similar al tropisetron pero superior al dolasetron (esta última basada en escasos estudios). Estas conclusiones del metaanálisis concordaron con datos de análisis previos que establecieron la eficacia comparable entre ondansetrón y granisetron<sup>121</sup>, y del tropisetron y el ondansetrón<sup>122</sup>.

No obstante, la gran mejora en la prevención de las NVIQ en el periodo agudo de los antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R no se consiguió en el periodo demorado. Un metaanálisis mostró la falta de evidencia clínica y de coste-efectividad para poder recomendar el empleo de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R para la prevención de las NVIQ demoradas<sup>229</sup>.

La aparición del palonosetrón en el 2003 supuso un cambio en este grupo de fármacos puesto que, no sólo prevenía las NVIQ en el periodo agudo sino también en el demorado como demostraron en sus estudios con quimioterapia altamente ó moderadamente emetógenas: *Aapro et al.*<sup>123</sup> (palonosetrón versus granisetron), *Saito et al.*<sup>124</sup> (palonosetrón versus granisetron); o moderadamente emetógenas: *Eisenberg et al.*<sup>125</sup> (palonosetrón vs dolasetron), *Gralla et al.*<sup>126</sup> (palonosetrón versus ondansetrón).

*Aapro et al.*<sup>123</sup> en un estudio comparativo en fase III de pacientes que recibieron QT altamente emetógena (cisplatino  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida  $>1500$  mg/m<sup>2</sup>, BCNU  $>250$  mg/m<sup>2</sup>, DTIC o mecloretamina) objetivaron que la combinación de palonosetrón (0.25mg i.v.) y dexametasona (20mg i.v.), administrada el primer día de QT, alcanzó mayores respuestas completas que con granisetron (2mg i.v.) y dexametasona (20 mg i.v.) en los tres periodos de estudio (59.2% vs 57% en fase aguda; 45.3% vs 38.9% en fase demorada; 40.8% vs 33% en periodo global), si bien estas diferencias numéricas no fueron estadísticamente significativas. Aproximadamente un 66% de los pacientes de cada rama recibieron la dosis profiláctica con dexametasona.

*Saito et al.*<sup>124</sup> llevaron a cabo un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico en el que compararon palonosetrón a dosis de 0.75 mg i.v. con granisetron 40 µg/kg i.v., ambos combinados con dexametasona 16 mg i.v. en pacientes que recibieron cisplatino ( $\geq 50$ mg/m<sup>2</sup>) o antraciclinas con ciclofosfamida como QT. Las respuestas completas fueron similares en las primeras 24 horas (75.3% versus 73.3%, respectivamente) pero significativamente superiores a favor del palonosetrón tanto en el periodo demorado (día 2-5), enfrentando un 56.8% a un 44.5% de RC, como en el periodo global (día 1 al 5), con un 51.5% frente a un 40.4% de RC.

Un metaanálisis<sup>127</sup> comparó el palonosetrón con los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos concluyendo que los ensayos clínicos incluidos en los que se emplearon QT altamente emetógena existieron diferencias estadísticamente significativas a favor del palonosetrón en cuanto a la prevención de las NVIQ en fase aguda, demorada y global frente a ondansetrón y granisetrón. No se objetivaron diferencias significativas entre la dosis de 0.25 y la dosis de 0.75 mg de palonosetrón i.v.

El efecto del palonosetrón sobre la emesis demorada supone una característica diferencial de este fármaco comparado con los demás antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R. Se comprobó que esta propiedad del fármaco no era debida a la unión a un receptor NK-1, a diferencia del aprepitant. Tampoco la mayor afinidad del palonosetrón por el 5-HT<sub>3</sub>-R ni su vida media más prolongada justificaron suficientemente la diferencia clínica observada en el periodo demorado.

**Tabla 10: Características diferenciales farmacológicas de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R.**

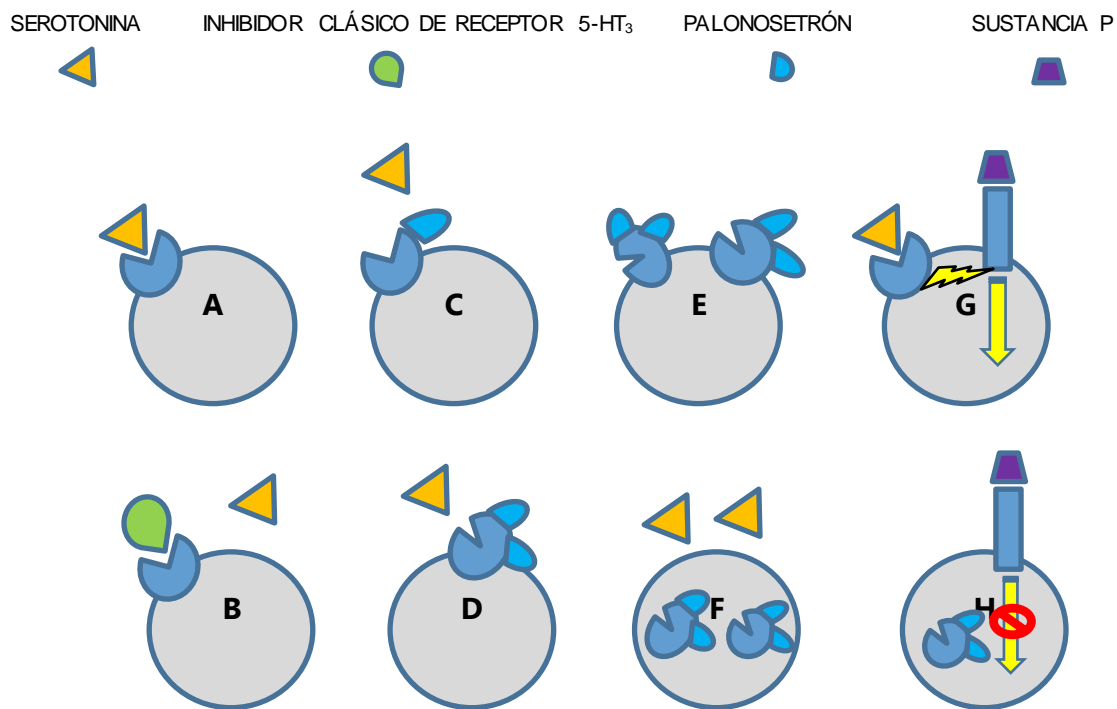
Antiemético Características	PALONOSETRÓN	ONDANSETRÓN	GRANISETRÓN	DOLASETRÓN
Vida media (horas)	>40	5-6	12	7.3
Afinidad 5-HT <sub>3</sub> -R	10.45	8.19	8.91	-
Cooperatividad positiva	SÍ	NO	NO	-
Tipo de inhibición de función de receptor	Duración prolongada	Corta duración	Corta duración	-
Internalización de receptor	SÍ	NO	NO	-
Inhibición <i>crossstalk</i> 5-HT <sub>3</sub> /NK-1-R	SÍ	NO	NO	-

Rojas *et al.*<sup>128</sup> mostraron que el palonosetrón es un antagonista alostérico del receptor 5-HT<sub>3</sub> con cooperatividad positiva, mientras que el granisetrón y el ondansetrón son antagonistas competitivos del receptor con unión simple bimolecular. Otra posible explicación del efecto del palonosetrón en el periodo demorado es la internalización de receptores de 5-HT<sub>3</sub><sup>129</sup>, los cuales tardarían más en reincorporarse a la superficie celular.

Además, el palonosetrón presenta una afinidad aproximadamente 2500 veces superior a la de la serotonina (agonista del receptor de 5-HT<sub>3</sub> que también produce internalización del receptor). Otro factor a considerar es la capacidad que posee el palonosetrón de inhibir la intercomunicación (“*crosstalk*”) entre los receptores 5-HT<sub>3</sub>-R y NK-1 tanto *in vivo* como *in vitro*. Así, la unión de palonosetrón con el 5-HT<sub>3</sub>-R es capaz de inhibir la respuesta que se produce al unirse la sustancia P al receptor NK-1.

La figura 9 muestra las distintas propiedades farmacológicas del mecanismo de acción del palonosetrón. La tabla 10 compara las propiedades farmacológicas de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R.

**Figura 9: Mecanismo de acción del palonosetrón: la unión 5-HT<sub>3</sub>-R y sus efectos.**



A: Unión normal de serotonina al receptor 5-HT<sub>3</sub>. B: Los setrones compiten con la serotonina en la unión al receptor 5-HT<sub>3</sub>. C y D: El palonosetrón además de presentar competitividad con la serotonina presenta una unión alostérica y una cooperatividad positiva. La unión alostérica induce un cambio conformacional que aumenta la afinidad entre palonosetrón y el HT<sub>3</sub>-R. E y F: La unión de palonosetrón con el receptor 5-HT<sub>3</sub> conduce a la internalización de los complejos formados. G/H: La internalización del complejo palonosetrón/5-HT<sub>3</sub>-R inhibe la comunicación cruzada entre los receptores 5-HT<sub>3</sub> y el NK1-R disminuyendo la señal procedente de la activación de este último receptor.

### *b) Corticoides en combinación con antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R*

Los corticoides se han mostrado más beneficiosos en combinación con otros agentes antieméticos, como se ha comprobado en los estudios en combinación con antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R, cuya eficacia antiemética se ve aumentada al añadir un glucocorticoide. Un metaanálisis de 3791 pacientes a los que se les administró QT alta o moderadamente emetógena, procedentes de 22 ensayos clínicos aleatorizados, comparó un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R clásico más dexametasona frente a un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R solo o con placebo, demostrando que la adición de la dexametasona aumentaba en un 25% la posibilidad de no padecer emesis en la fase aguda<sup>130</sup>.

Un estudio italiano<sup>131</sup> del grupo de investigación antiemética evaluó la combinación de 4 ú 8 ó 12 ó 20mg de dexametasona con 8mg de ondansetrón intravenoso en pacientes tratados con cisplatino ( $\geq 50\text{mg/m}^2$ ). Se obtuvieron tasas de ausencia de emesis en las primeras 24 horas superiores con la dosis de 20mg de dexametasona frente a la de 4, 8 y 12mg (83.2% vs 71% vs 69.1% vs 78.5%), pero esta diferencia fue estadísticamente significativa sólo frente a las dosis de 4 y 8mg.

La dosis óptima de dexametasona para QT moderadamente a altamente emetógena sin cisplatino (doxorubicina  $\geq 50\text{mg/m}^2$ , epirubicina  $\geq 75\text{mg/m}^2$ , carboplatino, ciclofosfamida 600-1000mg/m<sup>2</sup>) se buscó en un ensayo clínico<sup>132</sup> prospectivo y randomizado en el que todos los pacientes recibieron ondansetrón i.v. y uno de los siguientes tres esquemas de dexametasona: una única dosis de 8mg i.v. o una única dosis de 24mg i.v. antes de la QT o una dosis de 8mg i.v. de dexametasona seguido de 4mg i.v. de dexametasona cada seis horas. Las tasas de ausencia de emesis en la fase aguda y demorada fueron similares en los tres grupos, por lo que los autores concluyeron que una sola dosis de 8mg i.v. de dexametasona antes de la QT representa el régimen apropiado de dexametasona frente a la QT ensayada en este estudio.

Los corticoides parecen jugar un papel también en la prevención de las NVIQ en la fase demorada. Un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico<sup>133</sup> comparó la prevención de las NVIQ en la fase demorada (día 2-6 desde la administración de QT) de dexametasona y ondansetrón frente a ondansetrón sólo y frente a placebo en 640 pacientes que recibieron cisplatino ( $\geq 70\text{mg/m}^2$ ) solo o en combinación. Todos los

pacientes recibieron el primer día una dosis de 20mg de dexametasona i.v. y 8 mg ondansetrón i.v. como parte de la prevención de las NVIQ de la fase aguda. El esquema con dexametasona consiguió un 61% y un 52% de respuestas eméticas (0 vómitos) y ausencia de náuseas en el periodo demorado, frente a un 54% y un 35% de la rama de ondansetrón y un 49% y 34% de la rama placebo respectivamente. Ninguna de las comparaciones fue estadísticamente significativa.

Los datos extraídos de dos estudios (*Aapro et al.*<sup>123</sup> y *Saito et al.*<sup>124</sup>, comentado previamente) con QT altamente emetógena correspondientes a 1561 pacientes se analizaron en un metaanálisis<sup>125</sup> del palonosetrón para comparar el palonosetrón con dexametasona frente a antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R de primera generación con dexametasona. Los resultados tendieron hacia la significación a favor del palonosetrón con dexametasona en la prevención de las NVIQ en la fase aguda (OR, 0.84; 95% CI, 0.67–1.05; p= 0.36). En el análisis en la fase demorada y el periodo global, el palonosetrón con la dexametasona redujeron el riesgo de forma significativa comparado con los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos y dexametasona. *Yu et al.*<sup>134</sup> en un estudio en fase III en pacientes chinos sometidos a QT altamente emetógena, compararon el palonosetrón (0.25mg i.v.) con granisetrón (3mg i.v.) sin asociar corticoides en la prevención de las NVIQ. El palonosetrón obtuvo un 82.7% de respuestas completas (no emesis ni medicación de rescate) frente a un 72.1% del granisetrón durante el periodo agudo; en cambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos regímenes en el periodo demorado.

### c) Estudios de antiemesis en TPH con antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R con/sin corticoides

Una vez repasados los mecanismos de acción y las diferencias entre los distintos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R y comentada su eficacia relativa en la prevención de las NVIQ en estudios fundamentalmente con quimioterapias altamente emetógena pasaremos a repasar los estudios más significativos de estos antieméticos en el contexto del TPH.

## Estudios no comparativos

### *Ondansetrón*

Un estudio en fase II<sup>35</sup> evaluó el ondansetrón intravenoso como profilaxis antiemética en 29 pacientes que fueron acondicionados con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida (CarboPEC) o melfalán (CarboPEM) dividido en tres dosis diarias con infusión de precursores hematopoyéticos a los cuatro días. Se administraron 8 mg de ondansetrón intravenoso cada 6 horas durante 3 días seguidos de 8 mg intravenoso cada 8 horas durante cinco días.

Se logró un control completo de la emesis, definido como 0 episodios eméticos, y un control mayor, correspondiente a 1-2 episodios eméticos, en el 76% de los pacientes en el primer día, 45% en el segundo día y 41% en el tercer día. La presencia de leve náusea (valorada según una escala de Likert: ausente, leve, moderada, grave) o ausencia de la misma se logró en el 79% de los pacientes en el día 1, 59% en el día 2 y 52% en el día 3. Entre los días 4 y 8 el control completo y mayor fue entre 59-86%, mientras que entre el 51-90% de los pacientes no tuvieron náuseas o éstas fueron leves. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la cefalea (24%) y el estreñimiento (17%).

*Ballen et al.*<sup>26</sup> realizaron un estudio prospectivo para determinar la eficacia de la profilaxis antiemética en 16 pacientes acondicionados con un régimen que incluyó ICT y 66 pacientes con QT altamente emetógena (BCNU, Cy AD, Bu) seguido de auto o aloTPH. Los pacientes atendidos antes de mayo de 1998 recibieron 1mg/hora de infusión continua de ondansetrón desde 1 hora antes de iniciar la QT hasta 24 horas después de la última dosis; posteriormente a la fecha mencionada recibieron 2mg granisetron y 10 mg de dexametasona cada 12 horas iniciado 1 hora antes de la QT hasta 24 horas tras la última dosis de QT.

Un 20% de los pacientes no presentaron emesis en los 6 días de valoración. El 5º día fue el de menor control emético, con un 44% de pacientes presentando emesis. Sólo un 5% de los pacientes no presentaron náuseas durante el periodo de estudio y éstas fueron más graves en el 5º día, llegando a afectar hasta el 83% de los pacientes. Los pacientes que recibieron dexametasona tendieron hacia menor emesis, pero no alcanzaron significación estadística.



El AMENO-1<sup>21</sup>, un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional, que empleó fundamentalmente el ondansetrón como antiemético profiláctico, registró una tasa de RC (ausencia de emesis y de medicación de rescate) del 19% de 100 pacientes trasplantados a lo largo del periodo global del estudio (durante el acondicionamiento). En la fase aguda, un 69% de los pacientes se encontraron en RC, mientras que en la demorada esta tasa descendió a 21%. Un 60% de los pacientes presentaron náuseas clínicamente significativas (>25mm EAV) en el periodo global.

### *Granisetron*

Un estudio prospectivo realizado en el M.D. Anderson Cancer Center<sup>136</sup> evaluó la eficacia antiemética del granisetron en 100 pacientes que recibieron regímenes quimioterápicos con altas dosis de ciclofosfamida +/- ICT a lo largo de cuatro días. La profilaxis antiemética se realizó con 1mg intravenoso de granisetron y 10 mg de dexametasona intravenosa, administrados diariamente media hora antes de la quimioterapia, durante una mediana de 5 días.

Se observó una respuesta completa (0 episodios eméticos y ausencia de medicación de rescate) en el 47% pacientes-días. La cefalea fue el efecto adverso más frecuente (20%).

Otro estudio en el que colaboraron dos centros hospitalarios de EE.UU.<sup>137</sup> valoró un régimen antiemético profiláctico oral consistente en 2mg de granisetron con 4mg de dexametasona cada 6 horas y 10 mg de procloroperazina cada 6 horas durante 5 días (desde el día -4 hasta el día 0). Los 36 pacientes se acondicionaron con CVP (Cy, etopósido, carboplatino) o CTP (Cy, tiotepa y carboplatino) administrados a lo largo de cuatro días y seguidos a las 48 horas de la infusión de precursores hematopoyéticos criopreservados.

Un 53% de los pacientes mostraron respuestas completas (definidas como 0 episodios en 24horas) y un 75% respuestas completas o mayores (1-3 episodios eméticos en 24 horas) durante los cinco días de tratamiento. En este mismo periodo, un 58% de los pacientes no tuvieron náuseas o éstas fueron leves. El porcentaje de respuestas completas y mayores fue descendiendo con los días desde la primera dosis de QT: 97%, 92%, 86%, 78% y 75% en los días -4, -3, -2, -1 y 0 respectivamente. Los efectos

secundarios atribuidos al régimen antiemético se limitaron a cierto grado de sedación, intranquilidad o cefalea.

*Belkacémi et al.*<sup>138</sup> estudiaron dos dosis distintas de granisetron en pacientes sometidos a ICT previo a autoTPH. De los 36 pacientes totales, 15 recibieron un bolo 3mg intravenoso y 21 recibieron 3mg intravenosos seguidos por otros 3mg en infusión continua de 24 horas. Los criterios de respuesta en este estudio difirieron un poco con respecto a los descritos previamente: sin náuseas ni vómitos (S1); náuseas leves o moderadas intermitentes de duración limitada (S2); náuseas graves con duración superior a 1 hora o un solo episodio emético (S3); múltiples episodios de vómitos (S4). Durante la ICT el 50% de los pacientes no presentaron náuseas ni vómitos; en las 12 horas siguientes, el 78% no sufrieron náuseas graves ni vómitos (S1/S2) con o sin el empleo de medicación de rescate. 17 pacientes presentaron criterios S3/S4 en las 12 horas posteriores a la irradiación, de éstos 9 mejoraron con antieméticos de rescate. Los investigadores concluyeron que el granisetron intravenoso se tolera bien y que podría emplearse como monoterapia durante la ICT.

#### *Dolasetron*

*Fauser et al.*<sup>139</sup> investigaron la eficacia y seguridad del dolasetron en 20 pacientes sometidos a ICT durante tres días seguido de dos días de 60mg/kg/día de Cy intravenosa previo a la infusión de precursores hematopoyéticos alogénicos. La dosis de dolasetron empleada fue de 50mg/día durante 5 días pero con opción a administrar hasta 100mg al día en los primeros 6 pacientes y hasta 200mg al día en los siguientes pacientes; en los pacientes con náuseas y vómitos incontrolables se empleó el dolasetron intravenoso a dosis de entre 30 y 50 mg con un máximo de tres administraciones al día.

Durante los tres días de ICT el 55% de los pacientes consiguieron respuestas completas (sin episodios eméticos ni arcadas), el 10% alcanzaron respuestas mayores (1-2 episodios eméticos) y el 75% no presentaron náuseas o éstas fueron leves (según una escala analógica visual). Sólo se evaluó a 18 pacientes durante los días de la infusión de la Cy. De éstos sólo se consiguió una respuesta completa en el 16.7% en el primer día y 5.6% en el segundo día de administración de Cy. Las respuestas mayores fueron alcanzándose en un 44.4% y un 27.8% en el primer y segundo día de Cy

respectivamente. El efecto adverso más frecuente fue la cefalea afectando hasta un 30% de los pacientes.

### *Tropisetron*

*Or et al.*<sup>140</sup> emplearon el tropisetron a dosis de 5mg/día previo a la administración de quimio/radioterapia del acondicionamiento en 11 pacientes sometidos a TPH. En este estudio se consiguió un control completo/mayor ( $\leq 2$  episodios eméticos) en todos los pacientes en el día 1, el control emético en el día 5 fue  $>80\%$ .

*Barbounis et al.*<sup>141</sup> también realizaron un estudio en 31 pacientes con tropisetron asociado a dexametasona. Encontraron un control completo (0 episodios eméticos) y mayor (1-2 episodios eméticos) en el primer día del 83% con disminución del control en días sucesivos. El 35% de los pacientes consiguieron protección antiemética a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

**Tabla 11: Estudios de antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R de primera generación en TPH**

Estudio	n	Profilaxis antiemética	ACOND	Vómitos	Náuseas
EC-II, no comparativo. <i>Barbounis et al.</i> <sup>133</sup>	29	OND 8mg c/6 hrs i.v. x 3 días seguido de 8mg/8 hrs i.v. x 5 días.	CarboPEC CarboPEM	Control completo y mayor: 76% día 1, 59% día 2, 52% día 3, 59-86% días 4-8.	Náuseas leves o ausentes: 79% día 1, 45% día 2, 41% día 3, 51-90% días 4-8.
Prospectivo, no comparativo, UC. <i>Ballen et al.</i> <sup>26</sup>	82	OND 1mg/h I.C. ó GRAN 2mg i.v. + DEXA 10mg/12h i.v. (ACOND)	Cy-ICT (BCNU, Cy)	Ausencia de emesis global: 20%	Ausencia de náuseas global: 5%
Prospectivo, no comparativo <i>López Jiménez et al.</i> <sup>21</sup>	100	OND 8mg i.v. c/8h (ACOND)	CBV BEAM Cy-ICT BuCy	RC global: 19% RC agudo: 69% RC demorado: 21%	Náusea significativa global (>25mm EAV): 60%
Prospectivo, no comparativo. <i>Abbott et al.</i> <sup>134</sup>	100	GRAN 1mg i.v. + DEXA 10mg i.v. /24h	Cy-ICT (Cy)	RC: 47% pacientes-días	-
Prospectivo, no comparativo. <i>Frakes et al.</i> <sup>135</sup>	36	GRAN 2mg/día v.o. + DEXA 4mg/6h v.o. + Procloroperazina 1mg/6h v.o. x 5 días	CVP CTP	Ausencia de emesis global: 53%.	Náuseas leves o ausentes global: 58%.
No comparativo. <i>Belkacémi et al.</i> <sup>136</sup>	36	GRAN 3mg infusión i.v. ó GRAN 3mg I.C. en 24hrs	ICT	50% sin náuseas ni vómitos durante la ICT; 78% sin náuseas graves ni vómitos en las 1 <sup>a</sup> 12horas. 47% precisaron rescate emético 1 <sup>a</sup> 12 horas.	

La QT entre paréntesis representan combinaciones que incluyen ese tipo de QT. RC = Respuesta completa. OND = Ondansetrón. GRAN = Granisetron. DEXA = Dexametasona ACOND = Acondicionamiento. EC = Ensayo clínico. UC = Unicéntrico.

### Palonosetrón

Un estudio realizado por *Musso et al.*<sup>17</sup> evaluó la eficacia del palonosetrón (0.25 mg i.v.) en términos de respuesta completa (ausencia de emesis y de medicación de rescate), durante y hasta cinco días de acabado el acondicionamiento, en 134 pacientes sometidos a autoTPH por enfermedades hematológicas. Los objetivos secundarios de este estudio fueron la tasa de protección total (ausencia de emesis, de náuseas significativas y de necesidad de medicación de rescate), la incidencia de las náuseas y los vómitos, y la eficacia de una segunda dosis de palonosetrón (administrada dentro de las primeras 72 horas desde la primera administración) en la emesis de brecha. En la tabla 8 se detallan las escalas de medida que se emplearon en el estudio.

Un 39% de los pacientes fueron MM (mieloma múltiple) acondicionados con melfalán; un 50% LNH (linfoma no Hodgkin) y un 10% LH acondicionados con BEAM o TEAM (BCNU/fotemustina, etoposido, citarabina, melfalán); y a un 14% se les administró idarrubicina y dexametasona por LMA.

Se consiguieron respuestas completas hasta en un 36 % de los pacientes, un 73% de los mismos presentaron protección total frente NVIQ. Un 54% presentaron náuseas moderadas y un 51% tuvieron más de un vómito (grado 2-3 de la CTCAE). Ningún paciente presentó más de 10 vómitos en 24 horas. Las tasas más altas de respuesta completa y protección total se alcanzaron con los pacientes tratados con idarrubicina y dexametasona, seguido de melfalán, 140mg/m<sup>2</sup>, BEAM/TEAM y por último melfalán 200mg/m<sup>2</sup>. Un 64% de los pacientes presentaron emesis de brecha dentro de las primeras 72 horas después de la administración de la primera dosis de palonosetrón; un 50% de estos pacientes se rescataron exitosamente con una segunda dosis de palonosetrón. Un 10% de los pacientes refirieron cefalea atribuible al palonosetrón.

*Giralt et al.*<sup>18</sup> realizaron un estudio doble ciego, randomizado y multicéntrico en el que evaluaron la eficacia y seguridad de tres esquemas de administración diferentes de palonosetrón intravenoso (0.25 mg i.v. sólo en el día -2; 0.25 mg i.v./día en los días -2 y -1; 0.25 mg i.v. /día en los días -2, -1 y 0) en 73 pacientes con MM acondicionados con 100 mg/m<sup>2</sup> de melfalan durante dos días con posterior infusión de precursores hematopoyéticos. Todos los pacientes recibieron 20mg dexametasona intravenosa en los días -2 y -1.

El objetivo principal fue determinar la eficacia con la tasa de protección completa, definida en este estudio como la proporción de pacientes sin episodios eméticos a lo largo de los siete días de estudio (-2 a +4). No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.43$ ) en la tasa de protección total entre los tres esquemas de tratamiento con palonosetrón con un 41.7%, 41.7% y 44% para los grupos que recibieron 1, 2 o 3 dosis de palonosetrón respectivamente. Sin embargo, sí existieron diferencias significativas en el día de la infusión (día 0), ya que el 92% de los pacientes de la rama de las tres dosis consecutivas de palonosetrón no presentaron emesis frente a un 66.7% y un 79.2% de los que recibieron respectivamente una y dos dosis de palonosetrón ( $p = 0.015$ ).

En cuanto a las respuestas completas (ausencia de emesis y de necesidad de medicación de rescate) las tasas fueron de 8.3%, 20.8% y 20% con 1, 2 o 3 dosis de palonosetrón respectivamente. La tendencia lineal hacia un mayor control en los días -2 y +3 a medida que aumenta el número de dosis de palonosetrón recibidas es significativo ( $p < 0.05$ ). En los días de estudio -1 y +4 también se objetivaron significativamente mejores tasas de prevención de náuseas con 2 y 3 dosis de palonosetrón que con 1 sola dosis.

En lo que respecta a la interferencia de las NVIQ con las actividades de la vida diaria (medida según el cuestionario de Osoba), no se objetivaron casi alteraciones en la funcionalidad diaria en los días de tratamiento con quimioterapia. Durante los cinco días después de la infusión de precursores hematopoyéticos se registraron tasas de poco o nulo impacto en la calidad de vida en el 70.8% de los pacientes que recibieron 2 dosis y en el 56% de los que recibieron tres dosis de palonosetrón frente a un 41.7% de los que recibieron una dosis.

No se registraron efectos adversos claramente relacionados con el palonosetrón en ninguna de las cohortes, sin poder descartar que alguna diarrea, estreñimiento, cefalea, insomnio o flatulencia se debiera al mismo.

La tabla 12 recoge los estudios publicados con palonosetrón en TPH tanto comparativos (se comentarán más adelante) como no comparativos.

Tabla 12: Estudios en TPH con palonosetrón con/sin corticoides.

Estudio	N	Enfermedad	ACOND.	TPH	Profilaxis antiemética	Días	Criterios de respuesta NVIQ	Resultados	Efectos 2º
Prospectivo, comparativo, monocéntrico. <i>Marcacci et al.</i> <sup>212</sup> , 2010.	60	LINFOMA 48% MM 40% Sarcoma 8% LMA 2% Cáncer de mama 2%	MEL 200 MEL 140 BEAM FEAM	AUTO	PALO 0.25mg i.v. + DEXA 8mg i.v. día 1 ACOND vs PALO 0.25mg i.v. + DEXA 8mg i.v. día 1 y 3 ACOND	0-120 horas desde inicio QT	RC: sin emesis ni medicación de rescate.	R.C. PALO X1 vs. PALO X2  <u>PDO. AGUDO:</u> 100% vs. 96.7% <u>PDO. DEMORADO:</u> 70% vs. 66.7%	-
Cohortes con control histórico, comparativo, Monocéntrico. <i>Rzepecki et al.</i> <sup>27</sup> , 2009.	46	LINFOMA 43.5% LMA 21.7% GERMINALES 34.8%	BEAM CARBOPEC BuCy	AUTO	*PALO 0.25mg i.v.día 1 ACOND + DEXA 20mg i.v. día 1 ACOND + DEXA 12mg i.v./24h resto ACOND vs * OND 32mg i.v./24h durante ACOND + DEXA 20mg i.v primer día ACOND + DEXA 12mg i.v./24h resto ACOND	-7/-6 hasta día +5.	<i>Alta eficacia (A.E.):</i> sin náuseas ni emesis ó náuseas moderadas sin emesis ó sin náuseas con 1-2 episodios eméticos.  <i>Moderada eficacia (M.E.):</i> náuseas graves sin vómitos, náuseas moderadas con 1-2 vómitos ó 3-4 episodios eméticos con mínima/ninguna náusea.	PALO vs OND. (A.E. + M.E.)  <u>PDO. AGUDO:</u> 70% vs 35% (BEAM); 15% vs 5% (CARBOPEC); 32% vs 20% (BuCy).  <u>PDO. DEMORADO:</u> 100% vs 50% (BEAM); 25% vs 10% (CARBOPEC); 60% vs 30% (BuCy).	Leves, transitorio.
Prospectivo, no comparativo, monocéntrico. <i>Assanelli et al.</i> <sup>142</sup> , 2009.	100	LMA 65%; LLA 11%; LNH 12%; LH 4%; MM 4%; Resto LMC, LLC, AA.	Combinaciones con: MEL-AD, Ara-C, MTX-AD, treosulfan.	51% ALO 12% AUTO	DÍA 1 y 4 de ACOND: PALO 0.25 mg i.v. + DEXA 4mg bid i.v.	5 días desde inicio de QT	RC: sin náusea ni emesis ni medicación de rescate.	<u>RC-A:</u> 93%. <u>RC-D:</u> 87%. <u>RC-G:</u> 68%.	Leves.

Retrospectivo, monocéntrico (pediátrico). <i>Ripaldi et al.</i> <sup>143</sup> , 2010.	43	LAL: 28% LMA: 23% Neuroblast.: 16% Neo cerebral: 9% Otros: 24%	ICT + AD QT BUCY-like BEAM	55% ALO 45% AUTO	PALO 5µg/Kg i.v. DÍA 1 de ACOND (Dexametasona en control parcial)	Día 1 ACOND hasta día 10 de iniciado el mismo.	CC: 0-1 episodios eméticos/día y nauseas <1 según Criterios de toxicidad NCI v. 2.0,10 CP: 2-5 vómitos/día, con respuesta a dexametasona	CC: 68% CP: 15%	Ninguno atribuible a PALO.
Prospectivo, no comparativo, monocéntrico. <i>Musso et al.</i> <sup>17</sup> , BMT 2010.	134	MM 39% LNH 37% LH 10% LMA 14%	MEL AD BEAM,FEAM Ida/AraC	AUTO	*1er día ACOND: PALO 0.25mg i.v. + DEXA 8mg i.v. + *Durante ACOND: DEXA 4mg bid i.v. c/48h.	ACOND hasta día +5.	RC: no emesis, no rescates. PT: no emesis, no náusea significativa, no rescate.	RC: 36% PT: 26%	10% Cefalea
Prospectivo, comparativo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico. <i>Giralt et al.</i> <sup>18</sup> , 2011.	73	MM	MEL100 x 2 días	AUTO	*PALO 0.25mg i.v. DÍA -2 vs *PALO 0.25 mg i.v. DÍA -2 a -1 vs *PALO 0.25mg i.v. DÍA -2 a 0  (TODOS CON DEXA 20mg i.v. días -2 y -1)	-2 hasta día +4.	PC: no emesis. RC: no emesis, no medicación de rescate.	PC: 41.7% vs 41.7% vs 44% (P=0.43)  RC: 8.3% vs 20.8% vs 20% (P=0.14)	12% Diarrea 9% Estreñ. 8% Cefalea 6% Insomnio 4% Flatulencia

ACOND: Acondicionamiento. MM: mieloma múltiple. LNH: Linfoma no Hodgkin. LH: Linfoma de Hodgkin. LMA: Leucemia mieloblástica aguda. SMD: síndrome mielodisplásico. PALO: palonosetron. DEXA: Dexametasona. OND: Ondansetron. RC: Respuesta completa. PT: Protección total. PC: Protección completa. TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos. BuCy: busulfan, ciclofosfamida. CARBOPEC: carboplatino, ciclofosfamida, etopósido. BEAM: BCNU, etopósido, citarabina, melfalan. FEAM: Fotemustina, etopósido, citarabina, melfalán. MEL: melfalan. AD: altas dosis.

## Estudios comparativos

### *Estudios comparativos con antieméticos de la era pre-setrón*

Varios estudios clínicos han comparado la seguridad y la eficacia de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R con los antieméticos de la época pre-setrón y posteriormente entre los distintos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R que fueron surgiendo. Describiremos brevemente los más señalados.

En un estudio aleatorizado, doble ciego<sup>144</sup> se comparó la eficacia antiemética de ondansetrón (dosis de carga de 8mg intravenoso seguido de una infusión continua 1mg/hora) con la de la clorpromazina (a una dosis de 60mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua) en un total de 40 pacientes que recibieron QT con Cy y/o busulfán, siete de ellos recibieron ICT.

Las tasas de respuesta se compararon entre los dos grupos de 20 pacientes en términos de episodios eméticos observados por paciente-días. Así, se objetivó una ausencia de episodios eméticos en 58.6% y en 52.6% de pacientes-día tratados con ondansetrón y con clorpromazina respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto las tasas de respuesta de los dos grupos ni tampoco en términos de intensidad de náusea. En cambio, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de efectos secundarios a la medicación antiemética. Un 55% de los pacientes del grupo de la clorpromazina presentaron efectos extrapiramidales, frente a ningún paciente del grupo del ondansetrón; un 70% experimentaron sedación con la clorpromazina, mientras que sólo un 20% de los que tomaron ondansetrón la padecieron. Sólo un 15% de los pacientes tratados con ondansetrón precisaron medicación de rescate frente a un 30% de los del grupo de la clorpromazina.

*Agura et al.*<sup>145</sup> evaluaron en un estudio prospectivo la eficacia antiemética del ondansetrón a dos dosis distintas y de la metoclopramida. Se emplearon en dos poblaciones paralelas de 30 personas cada una con acondicionamientos diferentes (Cy- siete de estos pacientes recibieron también ICT- frente a BuCy). Los tres regímenes antieméticos administrados en cada grupo (durante tres días en el grupo de Cy y durante siete días en grupo de BuCy) fueron: ondansetrón 0.1mg/kg de carga seguido de 0.035mg/kg/hora en infusión continua; ondansetrón 0.2mg/kg de carga seguido de



0.07mg/kg/hora en infusión continua; metoclopramida 1mg/kg de carga seguido de 0.25mg/kg/hora en infusión continua con droperidol 2.5-5mg i.v. cada 2 horas según necesidades y difenhidramina 50mg intravenoso de carga seguido de 25-50mg i.v. según necesidades.

En el grupo que recibió Cy se valoró la emesis en el segundo día ya que éste fue el de mayor incidencia de náuseas y vómitos. La eficacia se midió en términos de número de episodios eméticos y la intensidad de las náuseas según una escala analógica visual. Los pacientes que tomaron ondansetrón experimentaron un número significativamente inferior de episodios eméticos en comparación con los que recibieron metoclopramida y droperidol ( $p=0.009$ ), así como menor náusea ( $p= 0.018$ ). Inesperadamente, los pacientes con dosis altas de ondansetrón presentaron más episodios eméticos que los de menor dosis.

En el grupo del BuCy se compararon los episodios eméticos en los primeros cuatro días (sólo se había administrado busulfán). Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de las ramas de ondansetrón comparado con la rama de la metoclopramida tanto en términos de episodios eméticos como en las náuseas según EAV. En el quinto día también hubo diferencias significativas en el número de episodios eméticos en 24 horas, con menor incidencia en las ramas del ondansetrón.

En términos de efectos secundarios sólo se objetivaron diferencias significativas en cuanto a una mayor sedación en el grupo de la metoclopramida con droperidol.

Un estudio japonés<sup>146</sup> comparó la eficacia del granisetrón intravenoso con regímenes antieméticos estándar más antiguos (la mayoría recibieron metoclopramida) en pacientes diagnosticados de enfermedades oncohematológicas con acondicionamientos que incluyeron ICT y/o ciclofosfamida, arabinósido de citosina, busulfán o etopósido seguido de TPH de sangre periférica. Un total de 58 pacientes se incluyeron en el estudio: 31 recibieron granisetrón y 27 antieméticos estándar. El total de pacientes-días valorados fue menor en el grupo control porque algunos pacientes salieron del estudio por falta de control antiemético.

En las primeras 24 horas se obtuvieron 87.1% de respuestas completas (sin episodios eméticos) y respuestas mayores (1-2 episodios eméticos) en el grupo del

granisetron frente a un 37% en el grupo control ( $P < 0.001$ ). Se logró mantener el control antiemético en días sucesivos del acondicionamiento en un 51% de los que recibieron granisetron frente a un 0% del grupo control.

**Tabla 13: Estudios de NVIQ en TPH comparando 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos con antieméticos de la era pre-setron.**

Estudio	n	Antieméticos	ACOND	Emesis	Náuseas
Doble ciego, aleatorizado, comparativo. <i>Bosi et al.</i> <sup>144</sup>	40	OND 8mg i.v. de carga + 1mg/hora infusión continua vs. Cloropromazina 60mg/m <sup>2</sup> /día i.v.	Cy y/o Bu	Ausencia de emesis: 58.6% pacientes-día OND ondansetrón; 52.6% pacientes-día cloropromazina	-
Abierto, aleatorizado, paralelo. <i>Agura et al.</i> <sup>145</sup>	30	OND 0.1mg/kg D.C. + 0.035mg/Kg/hora I.C. vs. OND 0.2mg/Kg D.C. + 0.07mg/Kg/hora I.C. vs. Metoclopramida+ Droperidol + Difenhidramina	Cy-ICT BuCy	Nº de episodios eméticos significativamente menor con OND.	Náuseas significativamente inferior con OND.
Abierto, aleatorizado, comparativo. <i>Okamoto et al.</i> <sup>146</sup>	58	GRAN 40µg/Kg i.v. c/12hrs vs. Metoclopramida 10-20mg; Metilprednisolona 100-175mg/día; haloperidol; cloropromazina; Lorazepam; domperidona.; diazepam	ICT, Cy, Ara-C, Bu, VP-16	Control completo y respuesta mayor fase aguda: 87% GRAN vs 37% CONTROL; 51% vs 0% fase global (ACOND)	-

### *Estudios comparativos entre los distintos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R*

Un estudio aleatorizado efectuado en Bélgica<sup>147</sup> comparó la eficacia antiemética de ondansetrón, granisetron y tropisetron intravenosos administrados diariamente solos o en combinación con dexametasona en pacientes acondicionados con melfalán, CTP, BuCy, BEAM (BCNU, etopósido, citarabina, melfalán) e ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido). Los pacientes se aleatorizaron para recibir ondansetrón, granisetron o tropisetron administrados desde el primer día de quimioterapia en bolo intravenoso. Las dosis de ondansetrón y granisetron podían repetirse en caso de vómitos y la dexametasona intravenosa podía añadirse en la eventualidad de vómitos refractarios.

La media de episodios eméticos fue de  $1.2 \pm 0.96$  con ondansetrón,  $1.4 \pm 1.12$  con granisetron y  $2.2 \pm 1.17$  con tropisetron. El tropisetron fue significativamente menos efectivo que el granisetron y que el ondansetrón en la prevención de la emesis ( $p = 0.027$  y  $p = 0.076$  respectivamente).

Un estudio de cáncer de mama<sup>148</sup>, que incluyó a 45 pacientes sometidos a Cy con titotepa y con carboplatino seguido de autoTPH, comparó la eficacia de granisetron y ondansetron intravenosos iniciados 30 minutos antes de la quimioterapia y mantenidos en infusión continua durante 7 días. No se encontraron diferencias significativas entre granisetron y ondansetron en cuanto al número medio de episodios eméticos por día, el número de pacientes sin episodios eméticos y, el número y duración de la medicación de rescate. Se valoraron las náuseas en 22 pacientes que recogieron la existencia de la misma en diarios. Un 73% de estos pacientes presentaron náuseas moderadas a severas sin diferencias significativas entre los dos regímenes antieméticos.

*Orchard et al.*<sup>25</sup> realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado que comparó la eficacia antiemética del ondansetron intravenoso con la del granisetron intravenoso a lo largo de nueve días desde el inicio del acondicionamiento de 187 pacientes sometidos a TPH (51 pacientes fueron niños). La rama del ondansetron (n=97) recibió una dosis de carga de 8mg seguido de infusión continua, mientras que los de la rama del granisetron (n=90) recibieron 7.5µg/Kg antes de la QT/RT seguido de dosis intravenosas cada 12 horas. Todos los pacientes recibieron además 10mg/m<sup>2</sup>/día (niños) o 10mg/día (adultos) de dexametasona.

No existieron diferencias significativas en el número de episodios eméticos por día entre los pacientes que recibieron ondansetron o granisetron. El control completo (ausencia de episodios eméticos) se consiguió en más del 60% de los pacientes en los dos grupos de antieméticos. Tampoco hubo diferencias significativas en la puntuación de las náuseas entre las dos drogas. En la población pediátrica hubo una tendencia hacia mayor control de las náuseas y de la emesis con el granisetron comparado con el ondansetron, pero no alcanzó la significación.

En un estudio randomizado, doble ciego<sup>149</sup> se evaluó la eficacia antiemética durante cuatro días del ondansetron oral 8 mg tres veces al día (n=16), el granisetron oral 2mg una vez al día (n=18) y un grupo de 90 controles que recibieron otros antieméticos distintos a los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R. Todos los pacientes recibieron ICT hiperfraccionada seguido de TPH.

Durante los cuatro días del estudio no se registraron emesis, con o sin antieméticos de rescate, en el 33% de los pacientes con granisetron, el 26.7% de los que

recibieron ondansetrón y un 0% de los controles ( $p < 0.01$ ). Se definió el control completo emético como la ausencia de emesis (vómitos y arcadas) junto con la ausencia de empleo de rescate antiemético. Siguiendo esta definición, se alcanzó un control completo en 27.8%, el 26.7% y el 0% de los pacientes tratados con granisetron, ondansetrón y con antieméticos no antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub> respectivamente.

*Bubalo et al.*<sup>150</sup> efectuaron un estudio abierto, aleatorizado y prospectivo en el que compararon durante siete días la antiemesis en pacientes que recibieron dolasetron (100mg al día intravenoso u oral) frente a granisetron u ondansetrón en pacientes sometidos a acondicionamiento para TPH. La suma de respuestas completas (sin emesis, náuseas leves a moderadas) y respuestas mayores (1-2 vómitos en el primer día sólo con náusea o náusea severa sin emesis) fue significativamente inferior en los pacientes tratados con dolasetron (65%) frente a los tratados con ondansetrón o granisetron (87%). Además, los episodios eméticos diarios fueron menores en el grupo del ondansetrón/granisetron que en el del dolasetron.

*Fox-Geiman et al.*<sup>151</sup> realizaron un estudio en fase III, doble ciego en el que se aleatorizaron 102 pacientes (al final completaron 96 pacientes el estudio) a recibir ondansetrón oral o granisetron oral u ondansetrón intravenoso con prednisona como profilaxis antiemética de altas dosis de quimioterapia o radioquimioterapia seguido de infusión de precursores hematopoyéticos. Las ramas se compararon en términos de episodios eméticos y náusea subjetiva. La respuesta completa se definió como la ausencia de emesis sin náuseas o con náusea moderada y sin antieméticos de rescate; la respuesta mayor como la presencia de 1 episodio de emesis o náusea moderada con o sin antieméticos de rescate. Las náuseas se valoraron según una EAV de 0 a 100mm. La tasa de respuesta completa para los ocho días evaluados fue de 48% para el ondansetrón oral, 47% para el granisetron oral y 49% para el ondansetrón intravenoso. La puntuación media de las náuseas fue de 32mm para el ondansetrón y el granisetron oral y de 27mm para el ondansetrón intravenoso. No hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de respuesta completa ni de la intensidad de las náuseas.

*Lacerda et al.*<sup>152</sup> realizaron un estudio en el que 100 pacientes con enfermedades hematológicas sometidos a acondicionamiento (BuCy +/- VP16 ó MEL, CBV) y a auto o aloTPH se aleatorizaron a recibir ondansetrón 16 mg intravenoso diario u ondansetrón 24

mg intravenoso diario o granisetron 3mg intravenoso o tropisetron 5 mg intravenoso, junto con dexametasona 10 mg intravenosos dos veces al día y 1 mg de lorazepam sublingual tres veces al día. Las respuestas se evaluaron en términos de respuesta completa (ausencia de náuseas y vómitos), respuesta mayor (náuseas y/o 1 vómito), respuesta menor (2-4 episodios eméticos) y fracaso (>4 episodios de emesis). Se definió como eficacia mayor a la suma de las respuestas completas y mayores. El ondansetrón a dosis de 24 mg mostró significativamente mayor eficacia que el granisetron a 3mg y que el tropisetron a 5mg en cuanto a profilaxis de las NVIQ agudas. Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el ondansetrón a 16 mg, el granisetron a 3mg ni el tropisetron a 5mg.

*Walsh et al.*<sup>22</sup> en un estudio randomizado, prospectivo y doble-ciego aleatorizaron 96 pacientes a recibir granisetron (10µg/Kg i.v./día) u ondansetrón (0.15mg/Kg cada 8 horas i.v.), asociado a dexametasona (10mg i.v./día) y lorazepam (1mg i.v. cada 8 horas), como régimen profiláctico antiemético durante el acondicionamiento (BuCy, CBV, MEL, BEAM, ICE) del TPH (auto y alo). Aunque en el primer día se controló la emesis en torno al 90% de los pacientes, los dos agentes fueron perdiendo eficacia con el paso de los días hasta llegar a niveles de aproximadamente 50% de respuesta completa (definida como ausencia de vómitos con náusea ausente o leve) de los vómitos en el día 6.

La tabla 14 ilustra los estudios comparativos entre antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R de primera generación en TPH.

*Rzepecki et al.*<sup>27</sup> evaluaron la eficacia en la prevención de la emesis aguda y demorada después altas dosis de quimioterapia y TPH de palonosetrón (0.25 mg intravenoso dosis única) y después lo compararon con un control histórico que recibió ondansetrón (32mg i.v. diarios). Todos los pacientes recibieron además 20mg dexametasona antes de la quimioterapia en el primer día, seguido de 12mg i.v. en el resto de los días del acondicionamiento. Un 43% de los pacientes fueron linfomas acondicionados con BEAM, un 35% fueron tumores germinales diseminados acondicionados con CARBOPEC (carboplatino, etopósido, ciclofosfamida) y 24% fueron LMA a los que se les administró BuCy.

Los pacientes tratados con palonosetrón presentaron tasas de respuesta significativamente mayores a los del grupo del ondansetrón tanto en el periodo agudo

como en el demorado. Según los criterios de valoración empleados en este estudio (ver tabla 8), se registraron respuestas alta o moderadamente efectivas (de 0-2 episodios eméticos sin náuseas graves) de palonosetrón respecto a ondansetrón: en un 15% frente 5% en los pacientes con CARBOPEC; 70% versus 35% en los tratados con BuCy; 32% versus 20% en los que recibieron BEAM durante el periodo agudo. Se obtuvieron respuestas alta o moderadamente efectivas en 25%, 100% y 60% de los pacientes en la fase demorada que recibieron palonosetrón y CARBOPEC, BuCy, BEAM respectivamente. Las respuestas con ondansetrón fueron  $\leq 50\%$  del porcentaje obtenido para palonosetrón (ver tabla 12).

En resumen, en el contexto del TPH parece que: 1) Los antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R con/sin corticoides son superiores a los antieméticos de la era prestrón; 2) La asociación de corticoides con antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos mejora las respuestas completas frente a la monoterapia, esencialmente en el periodo demorado; 3) No existen diferencias significativas entre los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R de primera generación; 4) La asociación de palonosetrón y dexametasona parece ser superior a la de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R con dexametasona. Las NVIQ en el periodo demorado presentan peor control que las del periodo agudo.

Tabla 14: Estudios comparativos entre antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R de primera generación en TPH.

Estudio	n	Antieméticos	ACOND	Emesis	Náuseas
Abierto, aleatorizado <i>Crenier et al.</i> <sup>147</sup>	34	OND 8mg i.v. /día vs. GRAN 3mg i.v./día vs. TROP 5mg i.v. /día. + DEXA 4mg i.v. x2/día según necesidad	MEL, CTP, Bu, Cy, BEAM, ICE	Nº emesis significativamente menor con GRAN y OND comparado con TROP.	-
Doble ciego, aleatorizado <i>Kalaycio et al.</i> <sup>146</sup>	45	GRAN 0.5mg i.v. bolo seguido de 0.04mg/hora I.C. + DEXA 10mg/día x 7días vs. OND 8 mg i.v. bolo seguido de 1mg/hora I.C.+ DEXA 10mg/día x 7días.	Cy+ Tiotepa+ Carbo- platino	NO diferencias en nº emesis/día, nº pacientes sin emesis, nº medio de antieméticos de rescate, nº días de antiemético de rescate.	Incidencia y severidad de las náuseas similar en los dos grupos.
Doble ciego, aleatorizado <i>Orchard et al.</i> <sup>25</sup>	187 (51 niños)	OND 8mg seguido de I.C. + DEXA vs. GRAN 7.5µg/Kg i.v., después cada 12horas + DEXA	-	No existieron diferencias significativas en cuanto a episodios eméticos/día.	Sin diferencias estadísticamente significativas
Doble ciego, aleatorizado <i>Spitzer et al.</i> <sup>149</sup>	34 + 90	OND 8mg c/8horas vs. GRAN 2mg/día vs. CONTROLES HISTÓRICOS (pre- setrón)	ICT	Ausencia de emesis y medicación de rescate en pdo. global: 27.8% vs. 26.7% vs. 0%.	-
Doble ciego, aleatorizado, abierto <i>Bubalo et al.</i> <sup>150</sup>	62	DOL 100mg/día i.v. ó v.o. vs. OND/ GRAN	QT AD± ICT	RC o Rmayor: 65% DOL vs. 87% GRAN/DOL (p<0.05)	-
Prospectivo, aleatorizado <i>Slaby et al.</i> <sup>153</sup>	45	GRAN 3mg i.v./día vs. TROP 5mg i.v./día vs. OND 8mg i.v. x2/día	BEAM	Eficacia comparable de los 3 agentes.	-

## C) ANTIEMESIS EN LA ERA POSTSETRÓN

### a) Características de los antagonistas de los receptores NK-1

Este nuevo grupo incluye una variedad de fármacos cuyo mecanismo de acción común consiste en bloquear los receptores de neuroquinina tipo 1, involucrados la producción de la emesis cuando se une a ellos la sustancia P. Actualmente, los únicos aprobados por el momento por la FDA y la EMA son el aprepitant y el fosaprepitant (profármaco intravenoso del aprepitant).

Una revisión sistemática<sup>154</sup> del uso de los antagonistas de los receptores NK-1 (aprepitant, casopitant, ezlopitant) para la prevención de las NVIQ moderada y altamente emetógena concluyó que los antagonistas NK-1-R aumentan la tasa de respuestas completas (definido como la ausencia de emesis y de medicación de rescate) con respecto al régimen estándar sin aprepitant (compuesto por antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos y corticoides) en la fase aguda (OR = 0.56, 95% IC = 0.48 to 0.65, p < 0.001), la demorada (OR = 0.48, 95% IC = 0.42 to 0.56) y la global (72% frente a 54%, p<0.001), confirmando los resultados que hasta el momento se habían obtenido en ensayos clínicos randomizados.

#### Aprepitant

El aprepitant bloquea de manera selectiva la unión de la sustancia P a los receptores NK-1 en el sistema nervioso central. Inicialmente el aprepitant era conocido como MK-869 y se estaba estudiando como un nuevo tipo de antidepressivo. Su acción a nivel central se ha objetivado en estudios con PET cerebrales y supuso un mecanismo diferente y complementario al resto de los antieméticos disponibles en el mercado<sup>155</sup>.

El aprepitant fue aprobado en 2003 por la FDA y por la EMA para el uso en combinación con otros agentes antieméticos para la prevención de las náuseas y vómitos agudos y demorados asociados a un primer ciclo y a ciclos repetidos de quimioterapia altamente o moderadamente emetógena. También está indicado su uso para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios (40 mg v.o. en las tres horas previas a la inducción anestésica).



El aprepitant se administra por vía oral y presenta una biodisponibilidad de entorno al 65%; también puede administrarse por vía intravenosa como profármaco, el fosaprepitant. Tras su administración por vía oral, alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las cuatro horas y su absorción no se ve modificada por la ingesta de alimentos. Su vida media es de aproximadamente 9-13 horas, administrándose cada día de tres días consecutivos por cada ciclo de quimioterapia a una dosis recomendada de 125mg vía oral el primer día, 1 hora antes de iniciar la quimioterapia, seguido de 80mg vía oral cada 24 horas los siguientes 2 días. Aunque no está establecido su uso ni probada su mayor eficacia, parece segura la administración de aprepitant hasta cinco días.

El aprepitant es simultáneamente sustrato, inhibidor moderado del citocromo P450 CYP3A4 e inductor del CYP2C9. Así pues, puede alterar el metabolismo de determinados fármacos y cambiar sus concentraciones plasmáticas. La administración concomitante con inhibidores de la CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina) puede aumentar el área bajo la curva (ABC) del aprepitant, mientras que los inductores del CYP3A4 (carbamazepina, rifampicina, fenitoina) pueden disminuir los niveles.

El CYP3A4 es la isoenzima más abundante expresada en el hígado y el intestino delgado humano y está involucrada en el metabolismo de varias drogas anticancerígenas. Dentro de las quimioterapias conocidas con metabolismo vía CYP3A4 se incluyen los alcaloides de la vinca, docetaxel, etopósido, irinotecan, imatinib, gefitinib y dasatinib. En los estudios en los que se ha ensayado el aprepitant junto con drogas anticancerígenas como la ciclofosfamida, el etopósido, los taxanos y los alcaloides de vinca, no han existido interacciones clínicamente significativas; sin embargo, hay que tener en cuenta que el análisis farmacocinético no siempre se incluyó en estos estudios<sup>156</sup>. La tabla 15 recoge las recomendaciones publicadas para el ajuste de algunos quimioterápicos y antieméticos cuando se emplean concomitantemente con el aprepitant.

En cambio, la dexametasona y la metilprednisolona, ambos metabolizados por el CYP3A4, se ven afectadas de forma clínicamente relevante cuando son administradas junto al aprepitant. Así, en un estudio en fase II, la administración conjunta de aprepitant y dexametasona vía oral (20mg) resultó en un aumento de 2.2 veces el ABC en las primeras 24 horas<sup>157</sup>. Por ello se debe reducir un 50% la dosis de dexametasona cuando

se emplea junto el aprepitant. Lo mismo sucede con la metilprednisolona intravenosa y oral incrementándose de forma estadísticamente significativa el ABC de la misma hasta 1.3 veces en el primer día y hasta 2.5 veces en el tercer día respectivamente<sup>158</sup>. Por ello se recomienda reducir la dosis intravenosa y oral de metilprednisolona un 25 y 50% respectivamente cuando se emplean con aprepitant.

**Tabla 15: Ajuste de dosis de fármacos antieméticos y citotóxicos con aprepitant.**

Fármaco	Cambios ABC	Recomendación de ajuste de dosis del fármaco
Ciclofosfamida 1,5 g/m <sup>2</sup> /día i.v. <sup>159</sup>	No efecto clínicamente significativo.	Ninguno.
Tiotepa 120 mg/m <sup>2</sup> /día <sup>159</sup>	No efecto clínicamente significativo.	Ninguno.
Docetaxel 60-100 mg/m <sup>2</sup> <sup>160</sup>	x 0.97	Ninguno.
Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. <sup>161</sup>	x 1.01	Ninguno.
Melfalán 100mg/m <sup>2</sup> i.v. <sup>162</sup>	Sin cambios.	Ninguno.
Dexametasona 20mg primer día, seguido de 8mg al día (desde día 2 a 5) v.o. <sup>158</sup>	x 2.2	Hasta un 50% de reducción.
Metilprednisolona 40 mg v.o. <sup>158</sup>	x 2.5	Reducción de 50%.
Metilprednisolona 125mg i.v. <sup>158</sup>	x 1.3	Reducción de 50%.
Granisetron 2mg v.o. <sup>163</sup>	Sin efecto clínicamente significativo.	Ninguno.
Ondansetrón 32mg i.v. <sup>163</sup>	↑ 15% (con aprepitant 375mg)	Ninguno a dosis estándar de aprepitant.
Palonosetrón 0.25 mg i.v. <sup>164</sup>	Sin efecto clínicamente significativo.	Ninguno.

No se han descrito alteraciones clínicas reseñables con el empleo del aprepitant en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh 5-6), sin embargo no existen datos en la insuficiencia hepática grave. Tampoco se precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal terminal (aclaramientos renales inferiores a 30mL/min) ni en hemodiálisis.

Los dos ensayos clínicos pivotaes (estudios 052<sup>43</sup> y 054<sup>165</sup>) que contribuyeron a la aprobación del aprepitant como parte del régimen antiemético frente a las NVIQ altamente emetógena compararon la eficacia de la terapia estándar antiemética (día 1: ondansetrón 32mg i.v. con dexametasona 20mg v.o. y con placebo v.o. previo a administración de QT; días 2-4 dexametasona 8 mg c/12 h v.o.) frente al régimen de aprepitant asociado a ondansetrón y dexametasona (día 1: ondansetrón 32 mg i.v. con dexametasona 12mg v.o. y aprepitant 125mg v.o.; días 2-3: dexametasona 8mg/día v.o. y aprepitant 80mg/día v.o.; día 4: dexametasona 8mg/día v.o.) en pacientes naïve a los que se les administró cisplatino  $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ .

En el primer ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico (el estudio 052<sup>43</sup>) el aprepitant fue significativamente superior a la terapia estándar tanto en el periodo global (día 1 a 5: 72.7% vs. 52.3%), en la fase aguda (89.2% vs 78.1%) y la demorada (75.4% vs 55.8%). Además, el porcentaje de pacientes sin náusea significativa (náusea significativa se definió como una puntuación  $>25\text{mm}$  en una EAV de 0-100mm) fue superior en el grupo del aprepitant comparado con el estándar en los tres periodos del estudio (fase aguda: 90.6% vs 86.5%; fase demorada: 75.3% vs 68.5%; periodo global: 73.2% vs 66%). En el segundo ensayo clínico (estudio 054<sup>165</sup>) controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico (diversos centros de América Latina) se objetivaron también diferencias estadísticamente significativas a favor de la rama del aprepitant en términos de respuestas completas (ausencia de emesis y de medicación antiemética de rescate) globales (en el periodo de cinco días de estudio: 62.7% vs. 43.3%) así como en el periodo agudo (82.8% vs. 68.4%) y en el periodo demorado (67.7% vs. 46.8%).

Las reacciones adversas más frecuentes con aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetógena fueron: hipo

(4.6 % versus 2.9 %), elevación de alanina aminotransferasa (2.8 % versus 1.1 %), dispepsia (2.6 % versus 2.0 %), estreñimiento (2.4 % versus 2 %), cefalea (2% versus 1.8 %) y apetito disminuido (2% versus 0.5 %). En cambio, la reacción adversa más frecuente con aprepitant comparado con tratamiento estándar cuando se administró quimioterapia moderadamente emetógena fue la fatiga (1.4 % versus 0.9 %) <sup>166</sup>.

En un estudio en fase III <sup>167</sup> 241 pacientes a los que se les administró cisplatino  $\geq$  70 mg/m<sup>2</sup> o ciclofosfamida  $\geq$  500 mg/m<sup>2</sup> y doxorubicina  $\geq$  50 mg/m<sup>2</sup>, se comparó la olanzapina (10mg v.o./día) a aprepitant (125mg primer día, seguido de 80mg/día los días 2 y 3) en combinación con palonosetrón (0.25mg i.v. primer día) y dexametasona (20mg i.v. primer día en caso de olanzapina y 12mg i.v. primer día seguido de 4mg dos veces al día los días 2 y 3 en caso de aprepitant). Se consiguieron un 97% vs 87% de respuestas completas (no emesis ni medicación de rescate) en el periodo agudo, un 77% vs 73% en el periodo demorado (días 2-5) y un 77% vs 73% en el periodo global (0-120 horas) con la combinación olanzapina, palonosetrón y dexametasona frente a aprepitant, palonosetrón y dexametasona. Además, la ausencia de náuseas (definida como grado 0 del inventario de síntomas de la Anderson) fue mayor en todos los periodos con la combinación con olanzapina que con la combinación con aprepitant (respectivamente: 87% vs 87%, periodo agudo; 69% vs 38%, periodo demorado; 69% vs 38%, periodo global).

#### *b) Estudios de eficacia antiemética del aprepitant en TPH*

Varios ensayos clínicos establecieron que la adición de aprepitant a un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>-R y dexametasona mejoraba las NVIQ tanto en el periodo agudo como en el demorado en los pacientes que recibían quimioterapia moderada o altamente emetógena <sup>43,168</sup>. Un metaanálisis <sup>169</sup>, que incluyó siete estudios controlados y randomizados, encontró que los antagonistas de NK-1-R solos ó asociados a los antieméticos estándar no aumentaron la protección de la emesis aguda pero sí presentaron una protección significativamente superior de la emesis demorada comparado con el control.

Siguiendo estas líneas de evidencia, el aprepitant se aprobó en EE.UU. en marzo de 2003 para la prevención de las NVIQ en combinación con antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R y

dexametasona, iniciándose un nuevo régimen estándar de cuidados antieméticos en los pacientes con quimioterapia altamente emetógena<sup>170</sup>.

En sucesivo años, la eficacia del aprepitant en combinación con distintos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R se ha evaluado en pacientes sometidos a las altas dosis de quimioterapia en el acondicionamiento del TPH. Las características especiales del TPH hacen necesario evaluar la eficacia y la seguridad de este antiemético en estos pacientes. A continuación comentaremos los resultados de la evidencia disponible hasta junio de 2012.

*Domingues et al.*<sup>171</sup> estudiaron la eficacia de un régimen antiemético con aprepitant y ondansetrón en pacientes acondicionados con BEAM seguido de autoTPH en 8 LH y LNH frente a 8 controles. El aprepitant se administró los días -5 (125mg v.o.), -2 (80mg v.o.) y +1 (80 mg v.o.) acompañado de ondansetrón (bolo 8mg i.v. seguido de infusión continua a 1mg/hora); como medicación de rescate se empleó metoclopramida y haloperidol. Un 62.5% de los pacientes con aprepitant no presentaron emesis frente a un 25% del grupo control (mismo régimen antiemético pero sin aprepitant). El total de días, combinado para todos los pacientes, con emesis en los 12 días del periodo de estudio fue de 3 con aprepitant y de 29 en el grupo control. El empleo del régimen antiemético con aprepitant supuso una reducción sustancial del número de pacientes con emesis, de los días con emesis durante el periodo de estudio y del empleo de medicación de rescate.

*Bubalo et al.*<sup>172</sup> realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia antiemética del aprepitant en 40 pacientes acondicionados con regímenes con ciclofosfamida seguido de TPH (38 alogénicos y 2 autólogos). Los pacientes se aleatorizaron en dos ramas: una con aprepitant (125mg v.o. primer día de acondicionamiento seguido de 80mg v.o. hasta cuatro días después de la infusión) con ondansetrón (8mg v.o. cada 6 horas en los días de busulfan, 8mg dos veces al día en los días de ICT, 8mg dos veces al día en los días de ciclofosfamida) y con dexametasona (12 mg día 1 seguido de 8mg diarios); la otra con las mismas dosis de ondansetrón y dexametasona y con placebo.

La respuesta completa se definió como la ausencia de emesis y de náuseas o náuseas moderadas; la respuesta mayor como 1-2 episodios eméticos sólo en un día acompañado de cualquier grado de náusea ó náuseas severas sin emesis. Un 40% de los

pacientes que recibieron aprepitant presentaron respuestas completas frente al 20% del grupo con placebo; en cuanto a respuestas mayores se obtuvieron en un 45% versus 25% con aprepitant y placebo respectivamente. No hubo diferencias entre las dos ramas en términos de efectos adversos ni en el tiempo de injerto de neutrófilos y de plaquetas.

En un abstract publicado en la EBMT de 2007, *Mittaine et al.*<sup>173</sup> presentaron una pequeña serie de 5 pacientes que recibieron acondicionamientos mieloablativos con ciclofosfamida y busulfán y a los que se les administró aprepitant en los días -4 a -2 a dosis de 125mg el primer día seguido de 80mg v.o. los siguientes dos días. El aprepitant se combinó con ondansetrón 16mg al día en infusión continua. Ningún paciente presentó vómitos y sólo 2 de los 5 experimentaron náuseas.

*Paul et al.*<sup>28</sup> evaluaron la eficacia de añadir aprepitant a un régimen con antagonistas de los receptores de serotonina y dexametasona en 42 pacientes que recibieron acondicionamiento seguido de TPH. Los antagonistas de los 5-HT<sub>3</sub>-R incluyeron fundamentalmente ondansetrón a dosis de 24mg v.o. o dolasetrón 100mg v.o.; la dexametasona se empleó a dosis de 12mg v.o.; y el aprepitant se administró a las dosis usuales de 125mg primer día seguido de 80mg al día durante los días de la quimioterapia. Un 36% de los pacientes fueron MM, otro 36% lo constituyeron LNH y un 12% LH. Un 40% se acondicionaron con BEAM y un 30% con altas dosis de melfalán.

Las respuestas completas, definidas como la ausencia de emesis, del empleo de antieméticos de rescate y ninguna o leves náuseas, oscilaron entre 42.9% a 73.8% de los pacientes en el periodo de siete días de estudio. La media de respuestas completas fue de 54%; 33% de los pacientes permanecieron en respuesta completa los siete días seguidos. Los efectos secundarios más frecuentes asociados al aprepitant fueron el hipo (33%) y la somnolencia (33%).

El estudio pretendía detectar un incremento de al menos el 20% en el control de la emesis con el aprepitant con respecto a las tasas de RC publicadas en pacientes con autoTPH y profilaxis estándar sin aprepitant (entre el 45-67%). Sin embargo, no alcanzó esta meta ya que la media de RC con aprepitant fue de 54%. Se debe destacar que este estudio no empleó la misma definición de RC que los estudios con los que se compara. Además, el estudio no controló los resultados según el número de dosis de aprepitant administrados, que variaba según el número de días de quimioterapia relacionado con el

régimen concreto de acondicionamiento, ni según el tipo de antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R con el que se combinó el aprepitant (ondansetrón, granisetron u otro).

*Abidi et al.*<sup>174</sup> efectuaron un estudio en fase II para evaluar el control de la emesis aguda (objetivo principal), de la emesis demorada, de las náuseas y la toxicidad asociada al empleo de aprepitant (dosis 125mg primer día previo a quimioterapia, seguido de 80mg en días 2 y 3) en 35 pacientes que recibieron altas dosis de ciclofosfamida (4g/m<sup>2</sup>) y G-CSF para movilización de precursores hematopoyéticos. Todos los pacientes recibieron además 1mg oral o intravenoso de granisetron y 10 mg de dexametasona oral junto con el aprepitant una hora antes de la quimioterapia. El 57% de los pacientes presentaron respuesta completa (ausencia de episodios eméticos y de uso de medicación de rescate) durante las primeras 24 horas y un 63% no presentaron episodios de emesis demorada. Un total de 57% de los pacientes no sufrieron emesis aguda ni demorada ni necesitaron medicación de rescate. La media de días para el injerto de neutrófilos fue de 11 y la del injerto plaquetar de 20 días. Ningún paciente precisó retirada de la medicación por efectos secundarios entre los que se encontraban el hipo y la cefalea.

*Stiff et al.*<sup>175</sup> realizaron un estudio doble ciego y aleatorizado en fase 3 comparando aprepitant con placebo en el tratamiento combinado con ondansetrón oral y dexametasona en 179 pacientes acondicionados con regímenes quimioterápicos a altas dosis previo a auto/aloTPH.

Un 81.9% de los pacientes que recibieron aprepitant obtuvieron respuestas completas (ausencia de emesis con náuseas leves o ausentes) frente a un 65.8% de los pacientes que recibieron placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Un 73.3% de los pacientes tratados con aprepitant y un 22.5% de los que se les administró placebo no presentaron emesis en todos los días del estudio ( $p < 0.001$ ). En cambio, no se encontraron diferencias significativas en términos de intensidad de náuseas (EAV con medias de 16.6mm con aprepitant y 16.9mm con placebo), en la cantidad de antieméticos de rescate necesarios, en el tiempo hasta el injerto ni en la toxicidad relacionada con el régimen antiemético.

Tabla 16: Estudios de NVIQ/R en TPH con aprepitant.

Estudio	n	Enfermedad	ACOND.	TPH	Antieméticos	Días	Valoración NVIQ	Resultados	Efectos 2º
Prospectivo, comparativo, aleatorizado, doble ciego. <i>Bubalo et al.</i> <sup>172</sup>	40		BuCy Cy-ICT	AUTO (5%) ALO (95%)	*APREP 125mg v.o. 1 <sup>er</sup> día ACOND., seguido de 80mg v.o./24h hasta +4 + OND 8mg v.o. c/6horas días de Bu u OND 8mg v.o. bid días de ICT u OND 8mg i.v. bid días de Cy. + DEXA 12mg v.o. 1 <sup>er</sup> día ACOND., seguido de 8mg v.o./día. Ó *PLACEBO + OND (= dosis) + DEXA 20mg v.o./24h días de Cy e ICT.	-7/-6 hasta +4 (10- 12 días)	RC: sin emesis, náuseas leves a moderadas.  MR: 1-2 emesis sólo un día + cualquier náusea ó náuseas severas sin emesis.  F: >2 emesis en un día, 1-2 emesis en ≥ 3 días.	APREP vs CONT  RC: 40% vs 20%.  MR: 45% vs 25%.  F: 5% vs 45%.	Similares en ambos grupos.
Prospectivo, comparativo, monocéntrico. <i>Domingues et al.</i> <sup>171</sup>	16	LNH, LH	BEAM	AUTO	*APREP 125mg v.o. día -5, seguido de 80mg v.o. día -2 y +1 + OND 8mg i.v. seguido i.c. 1mg/h día -6 a -1. Ó * OND 8mg i.v. seguido i.c. 1mg/h día -6 a -1	-6 hasta día +5.	Emesis, emesis- día.	APREP vs CONT  Emesis: 62.5% vs 25%  Emesis-día: 3 vs 29.	No específica.
Prospectivo, no comparativo, monocéntrico. <i>Paul et al.</i> <sup>28</sup>	42	LNH 36%; LH 12%; MM 36%; SMD/LMA 7%; otros 9%.	BEAM MEL-AD	AUTO (93%) ALO (7%)	*APREP 125mg v.o. 1 <sup>er</sup> día ACOND., seguido de 80mg v.o./24h x2 días ó hasta acabar QT + OND 24 mg v.o. ó DOLA 100mg v.o. + DEXA 12mg v.o.	7 días desde inicio QT.	RC: sin emesis, náuseas ausentes o leves y sin rescates.	RC media:54%.  RC Día 1:73.8% RC Día 4: 50% RC Día 7:42.9%	33% Hipo 33% Somn.



<p>Prospectivo, no comparativo, unicéntrico. (EC FASE II) <i>Abidi et al.</i><sup>174</sup></p>	40	MM 54%; LNH 31%; LH 11%; LPA 3%.	Cy 4g/m <sup>2</sup>	<u>MOV. Para AUTO</u>	<p>*APREP 125mg v.o. 1<sup>er</sup> día ACOND. seguido de 80mg v.o. día 2 y 3 + GRAN 1mg v.o./i.v.1<sup>er</sup> día ACOND. + 10 mg DEXA v.o. 1<sup>er</sup> día ACOND.</p>	5 días desde inicio QT.	<p>RC: sin emesis ni rescates. RP: 1-2 vómitos, sin rescates.</p>	<p>PDO. AGUDO RC: 57% PDO. DEMORADO RC: 63%.</p>	20% cefalea 20% Hipo (otras: más justificables por Cy)
<p>Prospectivo, no comparativo, unicéntrico, no aleatorizado. <i>Jordan et al.</i><sup>176</sup></p>	64	MM 32.8%; Ca. Testicular 35.9%; Sarcoma 23.4%; Ca. Tímico 6.3%; primario desconocido 1.6%.	MEL 100 T-ICE AD	AUTO	<p>*APREP 125mg v.o. 1er día seguido de 80mg v.o. hasta día +2 + GRAN 1mg i.v./24h días de ACOND. + DEXA 8mg i.v./24h hasta día +2</p>	-4/-3 hasta día +3.	RC: sin emesis ni rescates.	<p>PDO. AGUDO RC:83%. PDO. DEMORADO RC: 70% PDO. GLOBAL RC: 63%</p>	Hipo, cefalea, estreñ., pérdida apetito leves.
<p>Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, monocéntrico (EC FASE III) <i>Stiff et al.</i><sup>175</sup></p>	181	.	Cy+ICT+V P16 Cy+ICT Bu i.v.+Cy Bu v.o.+Cy CBV	AUTO ALO	<p>*APREP 125mg v.o. 1<sup>er</sup> día ACOND. seguido de 80mg v.o./24h hasta +3 + OND 8mg c/8h v.o. + DEXA 7.5 mg i.v. durante ACOND.hasta día +1. O * OND 8mg c/8h v.o.+ DEXA 10 mg i.v. durante ACOND. hasta día +1.</p>	-8/-7/-6 hasta día +3.	<p>RC: sin emesis con mínima náusea o sin náusea +/- medicación de rescate. RM: 1 episodio de emesis o náuseas moderadas +/- medicación de rescate.</p>	<p>APREP vs CONT ME: RC + RM RC: 81.9% vs 65.8% (p&gt;0.001) ME: 97.9% vs 87.4%. Sin emesis todo pdo: 73.3% vs 22.5% (p&lt;0.001)</p>	13.3% Pirosis.

Cy= Ciclofosfamida. Bu= Busulfan. ICT = irradiación corporal total. MEL = Melfalan. T-ICE =Paclitaxel, carboplatino, etopósido, ifosfamida. VP16 = etopósido. BEAM = BCNU, etopósido, Ara-C, melfalan. APREP= Aprepitant. OND= Ondansetron. GRAN = Granisetron. DOL = Dolasetron. DEXA= Dexametasona. ACOND.= Acondicionamiento. CONT= Control. ME = Eficacia mayor. RC = respuesta completa. RM = respuesta mayor.

c) *Triple terapia con palonosetrón, aprepitant y dexametasona en TPH.*

La triple combinación de palonosetrón, aprepitant y dexametasona ha demostrado ser un régimen eficaz y seguro en la prevención de las NVIQ moderadamente<sup>177</sup> y altamente emetógena en algún estudio<sup>178</sup>. Un estudio observacional y multicéntrico<sup>179</sup> demostró recientemente la eficacia de esta triple combinación (palonosetrón 0.25mg i.v. + aprepitant 125mg v.o. + dexametasona 20mg i.v. primer día de QT, seguido de aprepitant 80mg v.o. + dexametasona 4mg v.o. días 2 y 3 desde inicio de QT) en 156 pacientes con cáncer de pulmón sometidos a cisplatino a dosis  $\geq 70\text{mg/m}^2$  (87% de ellos en combinación con otras QT) consiguiendo una tasa de RC (ausencia de emesis y de medicación de rescate) del 74.4% en un periodo de cinco días desde el inicio de la QT.

*Schwartzberg et al.*<sup>180</sup> realizaron un análisis del impacto de la elección del tipo de antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R en el seno de una triple terapia antiemética profiláctica, es decir en combinación con antagonistas NK-1-R y dexametasona, para valorar qué tipo de setrón podría ser el más adecuado para evitar las NVIQ incontrolables. Para ello analizaron dos cohortes (8018 ciclos de palonosetrón y 1926 ciclos de setrones de primera generación) en pacientes sometidos a QT altamente emetógena en monodosis. Los pacientes de la cohorte del palonosetrón presentaron un riesgo significativamente menor de desarrollar un evento de NVIQ no controlado frente a la cohorte de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos independientemente del tipo de tumor tratado.

En el contexto del TPH el empleo de esta triple combinación antiemética es anecdótica y la experiencia es escasa.

*Pielichowski et al.*<sup>23</sup> ensayaron una triple combinación antiemética (aprepitant 125mg v.o. primer día de acondicionamiento seguido de 80mg v.o. los siguientes dos días; palonosetrón 0.25 mg i.v. el primer día; dexametasona 20mg i.v. el primer día seguido de 12 mg i.v. el resto de los días de acondicionamiento) en 96 pacientes reclutados prospectivamente con LH y LNH acondicionados con BEAM y los compararon con controles históricos que recibieron como profilaxis antiemética ondansetrón (32mg i.v. cada día de administración de QT) o palonosetrón (0.25 mg i.v. primer día de administración de QT) ambos junto con dexametasona (mismas dosis que en grupo del

aprepitant). El periodo de estudio se extendió desde el primer día de administración de QT de acondicionamiento hasta cinco días después de finalizada la misma, lo que incluye días con mayor presencia de factores de confusión para las NVIQ.

La respuesta se evaluó como altamente, moderadamente, levemente o no efectiva. La alta efectividad fue la suma de la respuesta emética completa, definida como la ausencia de emesis sin náuseas graves (aquellas que conducen a interrupción de las actividades de la vida diaria), y la respuesta emética mayor, definida como la presencia de 1-2 episodios eméticos con náuseas ausentes o leves.

Las respuestas altamente efectivas en el periodo total (desde inicio de la QT de acondicionamiento hasta cinco días después de acabarla) fueron del 82% en el grupo de la triple terapia frente a un 70% del grupo de palonosetrón y un 35% en el grupo del ondansetrón. En el periodo agudo se describieron tasas de 94% vs 70% vs 35% con triple terapia, palonosetrón y ondansetrón respectivamente; mientras que en el periodo demorado se alcanzaron respuestas altamente efectivas en el 85% vs 85% vs 50% respectivamente. Por tanto, en este estudio: 1) Palonosetrón parece superior a ondansetrón combinado con esteroides, en consonancia con los estudios fuera del TPH; 2) La combinación de palonosetrón y aprepitant y esteroides consigue mejores resultados que ondansetrón y esteroides en todos los periodos; y, 3) Los resultados de la triple combinación mejoran los de la biterapia con palonosetrón y esteroides en el periodo agudo y global pero no lo hace en el demorado.

*Pielichowski et al.*<sup>181</sup> realizaron otro estudio, con el mismo objetivo primario que el descrito anteriormente, en 60 pacientes con enfermedades hematológicas, que recibieron un aloTPH y que fueron acondicionados con BuCy, en el que las tasas de respuesta altamente eficaces no fueron tan elevadas. Así, describieron respuestas altamente eficaces en el periodo global (desde día 1 de quimioterapia hasta cinco días desde la última administración de QT) en un 55% vs 30% vs 20% de los pacientes que recibieron respectivamente triple terapia antiemética (palonosetrón + aprepitant + dexametasona), palonosetrón con dexametasona, y ondansetrón con dexametasona (a las mismas dosis especificadas en el estudio anterior).

*Deauna-Limayo et al.*<sup>182</sup> en un estudio prospectivo incluyeron 18 pacientes (9 MM y 9 linfomas) que recibieron profilaxis con triple terapia antiemética. Los pacientes con MM

fueron acondicionados con melfalán a altas dosis y recibieron un régimen antiemético consistente en aprepitant (125/80/80 mg en los días -3, -2, -1), palonosetrón (0.25mg i.v. días -3, -2, -1 con una dosis extra día +3) y dexametasona (4mg i.v. cada día en los días -3 a -1). En cambio, los pacientes con linfoma fueron acondicionados con BEAM+/- Rituximab y se les administró una profilaxis antiemética compuesta de aprepitant (125/80/80 mg en los días -7, -6, -5), palonosetrón (0.25mg i.v. días -7 a -3 con una dosis extra día +3) y dexametasona (4mg i.v. cada día en los días -7 a -3).

Las respuestas se evaluaron en términos de respuesta completa (sin emesis y sin rescates) y de control completo (sin emesis en 24 horas, sin medicación de rescate y con náuseas  $\leq 2.5$  en una escala del 1 al 10).

En términos de respuestas completas se registraron tasas en el periodo agudo de 67% en MM y de 100% en linfomas, y tasas de 33% en MM y de 44% en linfoma en el periodo demorado. En el periodo agudo (primeras 24 horas) se alcanzó el control completo en 78% de los pacientes (56% en MM y otro 100% en linfomas); en el periodo demorado (desde las 24 horas hasta 72 horas de finalizada la quimioterapia) se registraron un 22% de MM y 44% de linfomas en control completo.

*Patriarca et al.*<sup>183</sup> presentaron 21 pacientes (6 LMA, 9MM, 6 linfomas) acondicionados (BuCy, altas dosis de melfalán y BEAM respectivamente) para TPH (19 autoTPH y 2 aloTPH) que recibieron un régimen antiemético profiláctico consistente en aprepitant (125/80/80 día 1-3 de acondicionamiento), palonosetrón (0.25mg i.v. día 1  $\pm$  día 4  $\pm$  día 6 de quimioterapia, en función de la duración de la misma) y dexametasona (8mg i.v. cada día de acondicionamiento y los dos días tras finalizada la quimioterapia). Se evaluaron las náuseas y vómitos diariamente en la fase aguda (durante la quimioterapia) y la demorada (3 días después de finalizada la quimioterapia).

Los datos de eficacia se expresaron de una forma distinta al resto de los estudios, ya que se controlaron en función del total de días en cada periodo. Así, describieron un 81% y un 67% de días sin vómitos en el periodo agudo y demorado respectivamente; un 54% y un 43% de días sin náuseas en los mismos periodos; y, un 15% y un 17% de días en los que fue preciso administrar medicación de rescate en la fase aguda y demorada respectivamente.

Tabla 17: Estudios de NVIQ/R en TPH con triple terapia antiemética con palonosetrón, aprepitant y dexametasona.

ESTUDIO	N	ENFERMEDAD	ACOND	TPH	ANTIEMÉTICOS	DÍAS	VALORACIÓN NVIQ	RESULTADOS
Comparativo (control histórico), no aleatorizado, unicéntrico. <i>Pielichowski et al.</i> <sup>23</sup>	96	LNH 56% LH 44%	BEAM	AUTO	*APREP 125mg v.o. día 1 ACOND, seguido de 80mg v.o. día 2 y 3 ACOND.+ PALO 0.25 mg i.v. día 1 ACOND.+ DEXA 20mg día 1 ACOND., seguido de 12mg/día resto ACOND. Ó *PALO 0.25 mg i.v. día 1 ACOND.+ DEXA (=) Ó *OND 32mg i.v. durante ACOND.+ DEXA (=)	-6 hasta día +4.	Alta eficacia (A.E.): sin náuseas ni emesis ó náuseas moderadas sin emesis ó sin náuseas con 1-2 episodios eméticos.  Moderada eficacia (M.E.): náuseas graves sin vómitos, náuseas moderadas con 1-2 vómitos ó 3-4 episodios eméticos con mínima/ninguna náusea.	TRIPLE vs PALO vs OND  AE GLOBAL: 82% vs 70% vs 35%.  AE PDO. AGUDO: 94% vs 70% vs 35%.  AE PDO. DEMORADO: 85% vs 85% vs 50%.
Comparativo (control histórico), no aleatorizado, unicéntrico. <i>Pielichowski et al.</i> <sup>181</sup>	60	-	BuCy	ALO	*APREP 125mg v.o. día 1 ACOND, seguido de 80mg v.o. día 2 y 3 ACOND.+ PALO 0.25 mg i.v. día 1 ACOND.+ DEXA 20mg día 1 ACOND., seguido de 12mg/día restACOND Ó *PALO 0.25 mg i.v. día ACOND.+ DEXA (=) Ó *OND 32mg i.v. durante ACOND. + DEXA (=)	-6 hasta día +4.	Alta eficacia (A.E.): sin náuseas ni emesis ó náuseas moderadas sin emesis ó sin náuseas con 1-2 episodios eméticos.	TRIPLE vs PALO vs OND  AE GLOBAL: 55% vs 30% vs 20%.  AE PDO. AGUDO: 70% vs 30% vs 20%.  AE PDO. DEMORADO: 55% vs 55% vs 30%.

<p>Prospectivo, no comparativo, unicéntrico. <i>Deauna-Limayo et al.</i><sup>182</sup></p>	18	MM 50% LINFOMAS 50%	MEL 140-200 BEAM/BEAC +/- R	AUTO	*APREP 125mg v.o. día 1 ACOND. seguido de 80mg v.o. día 2 y 3 + PALO 0.25 mg i.v. desde -7 a -3 y nueva dosis en el día +3 + DEXA 4mg i.v. días - 3, -2, -1	7 a +3.	CC: sin emesis en 24 horas, sin medicación de rescate, NVS ≤2.5.  CR: 0 episodios eméticos, sin rescates.  RM: 1-2 episodios eméticos.	<p><i>PDO. AGUDO:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MM: CC 22%, MR 78%</li> <li>- LINFOMAS: CC 22%, RC 22%, RM 56%</li> </ul> <p><i>PDO. DEMORADO:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-MM: CC 22%, RC 11%, RM 67%</li> <li>- LINFOMAS: CC 44%, CR 11%, RM 44%.</li> </ul> <p><i>PDO. EXTENDIDO:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MM: CC 11%, RM 89%</li> <li>- LINFOMAS: CC 22% y RM 78%</li> </ul>
<p>Prospectivo, no comparativo, unicéntrico. <i>Patriarca et al.</i><sup>183</sup></p>	21	LMA MM LINFOMAS	BuCy MEL 200 BEAM	ALO (10%) AUTO (90%)	*APREP 125mg v.o. día 1 ACOND. seguido de 80mg v.o. día 2 y 3 ACOND.+ PALO 0.25 mg i.v. día 1 ± 4 ± 6 (s/duración QT) + DEXA 8mg i.v. durante ACOND. hasta +1.	-7 hasta día +2	% días sin emesis en cada periodo.  Total días pdo. agudo: 81 días. Total días pdo. demorado: 54 días.	<p><i>PDO. AGUDO: SIN EMESIS: 81% de los días.</i></p> <p><i>PDO. DEMORADO: SIN EMESIS: 67% de los días.</i></p>

## 6. GUÍAS CLÍNICAS DE ANTIEMESIS EN TPH

Existen guías clínicas de antiemesis diseñadas por distintos grupos entre las que destacan las publicadas por la MASCC/ESMO<sup>184</sup> (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society of Medical Oncology*), la ASCO<sup>36</sup> (*American Society of Clinical Oncology*) y la NCCN<sup>31</sup> (*National Comprehensive Cancer Network*).

La última actualización de la guía antiemética de la MASCC establece que la profilaxis antiemética adecuada para la prevención de las náuseas y vómitos agudos inducido por quimioterapia altamente emetógena es la triple combinación de dosis únicas de un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R, dexametasona y aprepitant (o fosaprepitant) administrados previos al inicio de la quimioterapia. El nivel de consenso y el nivel de confianza de esta recomendación son altos. En cuanto a la profilaxis de la emesis demorada en caso de quimioterapia de alta emetogenicidad, se recomienda continuar con dexametasona y aprepitant, aunque en la guía antiemética especifica que este uso es para aquellos pacientes que reciben cisplatino y profilaxis de emesis aguda con estos fármacos. El nivel de confianza es alto pero el de consenso fue moderado.

La MASCC considera quimioterapia altamente emetógena intravenosa al cisplatino, la ciclofosfamida  $\geq 1500\text{mg/m}^2$ , la carmustina (BCNU), la dacarbazina y la mecloretamina cuando se emplean en monoterapia. Por tanto, todos los regímenes de acondicionamiento de nuestro estudio se encuadrarían en quimioterapias altamente emetógenas en la clasificación de la MASCC. En la guía no existe ningún apartado diferenciado sobre la profilaxis antiemética óptima en el contexto del acondicionamiento del TPH.

La última guía de práctica clínica sobre antieméticos de la ASCO<sup>36</sup> no ofrece nuevas recomendaciones respecto a la antiemesis apropiada para la prevención de las NVIQ con respecto a la guía previa del 2006. También se recomienda el empleo de la combinación de tres drogas: el antagonista del receptor NK-1 (día 1 a 3 para aprepitant; sólo día 1 para fosaprepitant) con un antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R (sólo el primer día) y dexametasona (días 1-3 o días 1-4) junto con dexametasona con un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A de la ESMO y un nivel de confianza y de consenso alto según la MASCC.

Esta guía recoge un apartado diferencial para el empleo de altas dosis de quimioterapia seguido de infusión de precursores hematopoyéticos en el que se sugiere el empleo de un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R con dexametasona, además de considerar el empleo

de aprepitant pese a que la evidencia en este último punto es limitada. Entre las dificultades de la evaluación de las NVIQ en estos pacientes se comenta la naturaleza multifactorial de las náuseas y vómitos puesto que añadido a la quimioterapia a altas dosis existen otras causas potenciales de emesis como el empleo de antibióticos profilácticos, los analgésicos narcóticos y el empleo de la irradiación corporal total en el acondicionamiento de algunos pacientes. El problema principal radica en la variedad de regímenes de acondicionamiento, las distintas características de la población estudiada y las distintas enfermedades de base.

Dentro de los estudios en el contexto de TPH reseñados por esta guía, se comentan tres pequeños estudios randomizados con antagonistas de receptor de serotonina: a) ondansetrón se muestra superior a metoclopramida y droperidol en uno de ellos; b) granisetron presenta una eficacia similar al régimen antiemético estándar en otro de ellos; y, c) una infusión continua de clorpromazina era comparable en términos de eficacia pero presentaba mayor toxicidad asociada que una infusión de ondansetrón. También comentan la existencia de dos estudios (ya reseñados anteriormente) en el que el control de la emesis es superior con palonosetrón (*Giralt et al.*<sup>18</sup>) y otro en el que se empleó aprepitant (*Stiff et al.*<sup>175</sup>). Se concluye que el régimen estándar recomendado con la evidencia actual en la profilaxis antiemética en el TPH debe incluir un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R y dexametasona y que se necesitan más estudios randomizados para evaluar la eficacia del aprepitant añadido al régimen estándar, aunque el comité reseñó que el estudio de *Stiff* (por aquel entonces presentado en ASH) proporciona suficiente evidencia como para aceptar la utilidad del aprepitant en el contexto del TPH.

La versión 1.2012 de la guía de antiemesis de la NCCN<sup>31</sup> recomienda para la prevención de la emesis aguda y demorada tras quimioterapia altamente emetógena intravenosa el empleo de un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R (dolasetron, granisetron, ondansetrón o palonosetrón) con un esteroide (dexametasona) y un antagonista NK-1 (aprepitant o fosaprepitant) asociados o no a lorazepam y/o un antagonista H<sub>2</sub>/inhibidor de la bomba de protones. La guía especifica que si el régimen de quimioterapia incluye corticoides no se debe añadir dexametasona en la profilaxis antiemética. Para la prevención de emesis inducida por radiación en la ICT se recomienda granisetron u ondansetrón con/sin dexametasona, iniciándolos antes de recibir la radioterapia. Tampoco existe un apartado específico para el TPH, pero se sugiere el empleo de aprepitant en las quimioterapias que duren días. De todas maneras, según la clasificación de quimioterapia altamente emetógenas intravenosas presente en esta guía (que es en la que se basa la tabla 5) todos



los pacientes incluidos en nuestro estudio recibieron quimioterapias de alto riesgo de emesis.

La tabla 18 recoge las recomendaciones de las tres asociaciones en cuanto a la profilaxis antiemética con quimioterapia altamente emetógena intravenosa. En la guía de la NCCN se especifica que los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R (salvo el palonosetrón) se han utilizado en los días 2 y 3 de quimioterapia en algunos centros. Esta misma guía especifica que el aprepitant es seguro y puede alargarse su empleo en el cuarto y quinto día, aunque no existen estudios que demuestren mayor eficacia de esta posología.

Por último, recordar que a pesar de que se extrapolen los datos de antiemesis de las quimioterapias altamente emetógenas, no debemos olvidar la peculiaridad del trasplante y que en el momento actual sólo la ASCO hace una mención especial basada en los escasos estudios presentes hasta el momento.

Tabla 18: Profilaxis antiemética de las NVIQ altamente emetógena según las guías actuales.

MASCC	ASCO	NCCN
<p><b>ANTAGONISTA 5-HT<sub>3</sub>-R</b></p> <p>DÍA 1 de QT:  <b>Granisetron</b> 1 ó 2mg v.o. ó 1mg i.v. ó 0.01mg/Kg i.v.;  <b>Ondansetron</b> 16mg v.o. ó 8mg i.v. ó 0.15mg/Kg;  <b>Dolasetron</b> 100mg v.o.;  <b>Tropisetron</b> 5mg v.o. ó i.v.;  <b>Palonosetrón</b> 0.5mg v.o. ó 0.25mg i.v.</p> <p>+ <b>ESTEROIDE</b></p> <p><b>Dexametasona</b> 20mg v.o. primer día seguido de 8mg bid hasta día 3 ó 4; 12mg v.o. si en combinación con aprepitant/fosaprepitant en el primer día seguido de 8mg diarios hasta día 3-4.</p> <p>+ <b>ANTAGONISTA NK<sub>1</sub>-R</b></p> <p><b>Aprepitant</b> 125mg v.o. día 1 seguido de 80mg v.o. días 2 y 3; <b>Fosaprepitant</b> 115mg i.v. primer día seguido de 80mg v.o. días 2 y 3.</p>	<p><b>ANTAGONISTA 5-HT<sub>3</sub>-R</b></p> <p>DÍA 1 de QT:  <b>Granisetron</b> 2mg v.o.; 1mg o 0.01mg/kg i.v.; <b>Ondansetron</b> 8mg v.o. x2/día; 8mg ó 0.15mg/Kg i.v.; <b>Palonosetrón</b> 0.5mg v.o. ó 0.25mg i.v.;  <b>Dolasetron</b> 100mg v.o.;  <b>Tropisetron</b> 5mg v.o. ó 5mg i.v.; <b>Ramoksetron</b> 0.3mg i.v.</p> <p>+ <b>ESTEROIDE</b></p> <p><b>Dexametasona</b> 12mg v.o. ó i.v. primer día, 8mg v.o. ó i.v. días 2-3 ó 2-4.</p> <p>+ <b>ANTAGONISTA NK<sub>1</sub>-R</b></p> <p><b>Aprepitant</b> 125mg v.o. día 1 seguido de 80mg v.o. días 2 y 3; <b>Fosaprepitant</b> 150mg i.v..</p>	<p><b>ANTAGONISTA 5-HT<sub>3</sub>-R</b></p> <p>DÍA 1 de QT:  <b>Dolasetron</b>* 100mg v.o.;  <b>Granisetron</b>* 2mg v.o. o 1mg c/12horas ó 0.01mg/kg (máx. 1mg) i.v. ó parche transdérmico 3.1mg/24h [colocado 24 h antes de QT] (duración 7 días);  <b>Ondansetron</b>* 16-24 mg v.o. ó 8-24mg i.v. (máx. 32mg/día);  <b>Palonosetrón</b> 0.25mg i.v. (<i>PREFERIDO</i>).</p> <p>+ <b>ESTEROIDE</b></p> <p><b>Dexametasona</b> 12mg v.o./i.v. primer día, 8mg v.o. días 2-4</p> <p>+ <b>ANTAGONISTA NK<sub>1</sub>-R</b></p> <p><b>Aprepitant</b> 125mg v.o. día 1 seguido de 80mg v.o. /día los días 2 y 3 de QT ó  Fosaprepitant 115mg i.v. día 1 seguido de 80mg v.o. de aprepitant días 2 y3 ó  <b>Fosaprepitant</b> 150mg i.v. día 1</p> <p>± LORAZEPAM 0.5-2mg v.o. o i.v. o s.l. c/4-6horas días 1-4  ± ANTI-H2/IBP</p>

## **CAPÍTULO II: OBJETIVOS DEL ENSAYO CLÍNICO**

---

## **OBJETIVOS**

1. Comparar la eficacia en términos de respuesta completa (ausencia de vómitos y de necesidad de medicación de rescate) de la combinación de palonosetrón y aprepitant frente al régimen estándar con granisetron en la profilaxis antiemética del acondicionamiento del TPH: a) las primeras 24 horas del acondicionamiento (periodo agudo); b) entre el inicio del segundo día y el final del acondicionamiento (periodo demorado) y, c) durante todo el acondicionamiento.
2. Comparar la incidencia y la intensidad de emesis en cada periodo del estudio así como la necesidad de medicación antiemética de rescate durante el estudio en las dos ramas ensayadas.
3. Establecer la probabilidad actuarial de permanecer sin vómitos durante el periodo de acondicionamiento en los dos grupos del estudio.
4. Estudiar si existieron diferencias en términos de náuseas, náuseas clínicamente significativas e intensidad de las náuseas entre palonosetrón con aprepitant y granisetron para cada periodo del estudio.
5. Determinar la tasa de protección total (ausencia de vómitos, de náuseas clínicamente significativas y de medicación de rescate) en cada periodo del estudio para las dos ramas ensayadas.
6. Evaluar la influencia de factores de riesgo conocidos para las NVIQ en las tasas de respuesta completa y la probabilidad actuarial de permanecer sin emesis para cada uno de los dos esquemas de profilaxis.
7. Evaluar la seguridad del palonosetrón y aprepitant en la situación clínica del trasplante hematopoyético: efectos adversos clínicos, alteraciones analíticas y tiempos de injerto.
8. Analizar el impacto de las náuseas y vómitos en la calidad de vida del paciente en los dos grupos del estudio.

## **CAPÍTULO III: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

---

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

A pesar del gran avance en los últimos años en el control de la emesis inducida por la QT empleada en el tratamiento de diversas neoplasias, el problema no está aún resuelto ni bien estudiado en el contexto del trasplante de precursores hematopoyéticos.

Existen importantes diferencias entre el acondicionamiento de un TPH y la QT empleada en el tratamiento de las enfermedades oncohematológicas o de tumores sólidos. Entre éstas destaca las altas dosis de QT empleadas en el TPH, que los regímenes de acondicionamiento son combinaciones de QT o de quimiorradioterapia y que el acondicionamiento suelen ser varios días seguidos con lo que el riesgo de emesis se prolonga en el tiempo.

En el año 2006 *López Jiménez et al.*<sup>21</sup> efectuaron un estudio observacional en el que se valoró la incidencia de las NVIQ en pacientes tratados con QT por enfermedades hematológicas y en pacientes acondicionados para TPH con profilaxis estándar. El ser sometido a TPH constituyó un factor de riesgo independiente de desarrollo de emesis, llegando a presentar un 80% de los pacientes emesis durante el acondicionamiento. Además en este estudio se comprobó que la emesis empeoraba la calidad de vida de los pacientes.

Las guías de antiemesis principales (ASCO, NCCN, MASCC) no establecen ninguna recomendación firme con respecto a la profilaxis antiemética idónea en el TPH debido a que la experiencia disponible es limitada. Sólo la ASCO<sup>36</sup> hace mención especial al TPH y realiza una sugerencia de combinar aprepitant al régimen recomendado de antagonista de receptor de serotonina y dexametasona.

Por otro lado existe cierta controversia en el empleo de los corticoides a dosis elevadas, fármacos con conocido papel antiemético, como parte de la profilaxis antiemética de la fase tardía en el TPH. El empleo de dosis altas de corticoides en la etapa pretrasplante se ha asociado a un aumento de la incidencia de la enfermedad-injerto-contra-huésped (EICH) crónica<sup>185</sup> y a un aumento de infecciones bacterianas y fúngicas<sup>186</sup>. Por estos motivos, muchos grupos de TPH no suelen emplearlos, especialmente en nuestro medio.

En definitiva, este estudio pretende estudiar la eficacia y la toxicidad de un nuevo régimen antiemético (palonosetrón y aprepitant) frente a un régimen estándar (granisetron) de la forma más objetiva posible, controlada, aleatorizada y doble ciego en los pacientes sometidos a acondicionamiento en TPH.

## **CAPÍTULO IV: DISEÑO DEL ESTUDIO**

---

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se diseñó un estudio experimental tipo ensayo clínico, prospectivo, randomizado, estratificado, doble ciego, enmascarado, de dos brazos paralelos en el que se compararon dos medidas distintas para la prevención de las náuseas y la emesis inducidas por la quimioterapia y/o radioterapia del esquema de acondicionamiento en receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH).

El estudio realizado fue multicéntrico y de ámbito nacional, tras la aprobación de los correspondientes CEICs. Participaron los siguientes centros sanitarios españoles: el Hospital Ramón y Cajal (Madrid), el Hospital Clínico Universitario de Salamanca (Salamanca), Hospital de Valdecilla (Santander), Hospital La Paz (Madrid) y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Se emplearon como profilaxis antiemética: 1) Granisetron en el grupo control; y, 2) Palonosetrón y aprepitant en el grupo experimental.

Los pacientes recibieron un TPH en el que el acondicionamiento fue de alta intensidad emetógena: 1) Busulfán y ciclofosfamida (BuCy); 2) ciclofosfamida e irradiación corporal total (Cy-ICT); 3) carmustina (BCNU), etopósido, citarabina y melfalán (BEAM); o, 4) ciclofosfamida, BCNU y etopósido (CBV).

Dado que la irradiación corporal total (ICT) conlleva un mayor potencial emetógeno comparado con el resto de los esquemas de acondicionamiento, los pacientes se estratificaron antes de llevar a cabo la aleatorización en función de si fueron acondicionados o no con ICT con una randomización 1:1.

El estudio fue doble ciego, es decir, ni el paciente ni el investigador conocían el tipo de medicación que se le administraba a cada paciente. Para ello se emplearon placebos en las dos ramas: en el grupo control se empleó placebo de aprepitant, en el grupo experimental se empleó placebo de palonosetrón en los días en los que éste no se administró, ya que el granisetron se pautó de forma diaria y el palonosetrón cada 48 horas.

El tiempo de estudio se extendió desde la noche anterior al inicio del esquema de acondicionamiento, con el fin de identificar a los pacientes con náuseas y vómitos anticipatorios, hasta el día de la infusión de precursores hematopoyéticos (24 horas después de administrada la última dosis de QT del acondicionamiento). No se prolongó el periodo de estudio más allá de la infusión por las particularidades del periodo post-



infusional, ya que con frecuencia los pacientes reciben antibióticos, como imipenem, e inmunosupresores, como los esteroides o el metotrexate, que pueden tener un efecto sobre la emesis.

Las náuseas y los vómitos fueron valorados con un diario donde se recogían los episodios de emesis y la intensidad de las náuseas según una escala analógica visual. El impacto de las náuseas y la emesis sobre la calidad de vida se realizó con un cuestionario validado para las náuseas y los vómitos (el FLI-E: *Functional Living Index-Emesis*).

El ensayo clínico fue de fase IV puesto que se realizó después de la comercialización de los fármacos que se compararon e incluyó un número relativamente elevado de pacientes.

## **CAPÍTULO V: PACIENTES Y MÉTODOS**

---

## 1. SELECCIÓN DE LA COHORTE DE ESTUDIO

Los pacientes fueron incluidos en el estudio de modo consecutivo, ofertándose el estudio a todos los pacientes que recibieron un autoTPH o aloTPH acondicionados con uno de los siguientes cuatro esquemas: BuCy, Cy-ICT, BEAM o CBV. Las dosis y los días de administración se encuentran reflejados en la tabla 19.

**Tabla 19: Posología y dosis de los esquemas de acondicionamiento empleados en el estudio.**

ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO	DOSIS TOTAL	DOSIS DIARIA	POSOLÓGIA	DÍAS
<b>BuCy</b> BUSULFAN CICLOFOSFAMIDA	16mg/kg 120mg/kg	4mg/kg 60mg/kg	V.O. q. 6 h I.V. en 1 h	-7, -6, -5, -4 -3, -2
<b>Cy-ICT</b> CICLOFOSFAMIDA IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL	120mg/kg 12 Gy	60mg/kg 4 Gy	I.V. en 1 h	-6, -5 -3, -2, -1
<b>BEAM</b> BCNU VP-16 ARA-C MELFALÁN	300 mg/m <sup>2</sup> 800 mg/m <sup>2</sup> 1600 mg/m <sup>2</sup> 140 mg/m <sup>2</sup>	300 mg/m <sup>2</sup> 200 mg/m <sup>2</sup> 400 mg/m <sup>2</sup> 140 mg/m <sup>2</sup>	I.V. I.V. en 2 dosis I.V. I.V.	-6 -5, -4, -3 -2 -5, -4, -3, -2 -1
<b>CBV</b> CICLOFOSFAMIDA BCNU VP-16	6000 mg/m <sup>2</sup> 300 mg/m <sup>2</sup> 750 mg/m <sup>2</sup>	1500 mg/m <sup>2</sup> 300 mg/m <sup>2</sup> 250 mg/m <sup>2</sup>	I.V. I.V. I.V.	-5, -4, -3, -2 -5 -5, -4, -3

Estos esquemas de acondicionamiento fueron elegidos por su previsible alto poder emetógeno. La tabla 5 muestra la escala modificada de Hesketh, la más utilizada internacionalmente a la hora de valorar el potencial emetógeno de la quimioterapia, aunque posee la desventaja de referirse solo a quimioterápicos administrados en monoterapia, un único día y por vía intravenosa. Los esquemas de acondicionamiento administrados en el presente estudio conllevan, según dicha clasificación, un alto poder emetógeno ya que

incluyeron bien ciclofosfamida a dosis  $\geq 1500\text{mg/m}^2$  (BuCy, Cy-ICT, CBV) o bien carmustina a dosis  $\geq 250\text{mg/m}^2$  (BEAM, CBV).

El alto potencial emetógeno de estos esquemas de acondicionamiento, se había comprobado en un estudio observacional previo<sup>21</sup> (AMENO-1) en el que se valoró la incidencia y la gravedad de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en los pacientes oncohematológicos y sometidos a TPH. Este estudio reclutó pacientes con TPH acondicionados con BEAM, CBV o CY-ICT. Un 80% de los pacientes trasplantados, a pesar de recibir profilaxis antiemética con antagonistas de los receptores de serotonina, presentaron vómitos. La emesis fue más frecuente en los trasplantados con esquemas con un score de Hesketh de 5 (en ese momento, la clasificación era de 5 niveles en vez de la de 4 niveles más reciente), especialmente en los pacientes con ICT, que presentaron una probabilidad de permanecer sin emesis en el periodo del estudio de sólo el 7%.

El alto poder emetógeno de la radioterapia ha sido también puesto de manifiesto en la última guía actualizada MASCC/ESMO<sup>184</sup> para las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVR), la radiación corporal total aparece en el grupo de alto poder emetógeno (ver tabla 7). Además, en el segundo estudio IGARR<sup>38</sup> se establecieron como factores de riesgo de mayor NVR la quimioterapia concomitante, la zona irradiada (abdomen superior) y el campo irradiado ( $>400\text{cm}^2$ ), todos ellos se cumplen en la radiación corporal total. Por estos motivos, se realizó una estratificación en función de si el paciente recibió o no ICT en el acondicionamiento, si bien los pacientes que al final recibieron la misma fueron una minoría.

De forma general, BuCy y Cy-ICT se emplean en las leucemias agudas (tanto mieloblásticas como linfoblásticas) mientras que BEAM y CBV se utilizan en linfomas.

Existen otros esquemas de acondicionamiento distintos a los empleados en el presente estudio, pero por la frecuencia de uso se seleccionaron los esquemas de acondicionamiento mencionados según las indicaciones de TPH para la enfermedad hematológica (ver tabla 20). No obstante, existe una tendencia actual a utilizar protocolos basados en fludarabina.

**Tabla 20: Esquemas de acondicionamiento según las indicaciones de trasplante para enfermedades hematológicas.**

ENFERMEDAD	INDICACIONES AUTO-TPH	INDICACIONES ALO-TPH mieloablativo	ACONDICIONAMIENTO
LINFOMAS INDOLENTES	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC2 o RP2 (o más avanzados) si mal pronóstico</li> <li>•Transformación histológica a LNH agresivo sensible al rescate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC2 o RP2 en pacientes jóvenes y mal pronóstico</li> <li>•En siguientes recaídas</li> <li>•Recaída post auto-TPH</li> </ul>	<p><b>BEAM</b></p> <p>CBV</p> <p>BEAC</p> <p>Cy-ICT</p>
LINFOMAS AGRESIVOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC1 alto riesgo</li> <li>•Remisión parcial y Recaída sensible</li> </ul>	Experiencia muy limitada.	<p><b>BEAM</b></p> <p>CBV</p> <p>BEAC</p> <p>Cy-ICT</p>
LINFOMA DE HODGKIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC tras más de 1 línea de QT</li> <li>•Recaída sensible o RC2</li> <li>•Recaída resistente</li> <li>•Enf. 1ª refractaria</li> </ul>	Mieloablativo: no indicado actualmente.	<p><b>CVB</b></p> <p><b>BEAM</b></p> <p>BEAC</p>
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC1 sin citogenética desfavorable o posteriores RC</li> <li>•LPA en 2ª respuesta molecular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC1 (excepto citogenética buen pronóstico) o posteriores RC; Recaída incipiente; LPA con molecular persistente; resistencia protocolo inicial; LA secundaria.</li> </ul>	<p><b>BUCY</b></p> <p>CY-ICT</p> <p>MLF-ICT</p> <p>VP-ICT</p> <p>ICT-ADAC</p> <p>BUCY-VP</p>
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC2 y subsiguientes si imposibilidad de aloTPH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RC1 alto riesgo</li> <li>•RC2 o posteriores RC</li> <li>•Recaída incipiente</li> <li>•Resistencia inicial</li> </ul>	<p><b>Cy-ICT</b></p> <p>MLF-ICT</p> <p>VP-ICT</p> <p>ICT-ADAC</p> <p>BUCY</p>

## **2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

En síntesis, se incluyen en el estudio pacientes mayores de edad que aceptaron voluntariamente participar tras firmar el consentimiento informado. Todos ellos recibieron un acondicionamiento que duró al menos cinco días: CBV, BEAM, BuCy o Cy-ICT.

El estudio se limitó a los pacientes adultos. No debemos olvidar que los resultados recogidos son de carácter subjetivo en ocasiones (la intensidad de las náuseas, por ejemplo), con lo que el paciente debe ser capaz de comunicar los sucesos de interés de forma adecuada, esto sería más complicado de realizar en niños. Además, existen grandes diferencias entre niños de distintas edades en cuanto a la patología específicamente pediátrica, y las náuseas y vómitos pueden atribuirse a muchas otras causas distintas de la quimioterapia/radioterapia en este grupo de población, sobre todo en los de menor edad<sup>187-</sup><sup>188</sup>. Por otra parte, no se ha establecido la eficacia y seguridad del aprepitant en niños<sup>166</sup>.

En la visita anterior al estudio, se descartó el embarazo en las mujeres en edad fértil con una prueba del embarazo en suero o en orina con una sensibilidad mínima a 25 UI de  $\beta$ -hCG, comprometiéndose a acceder a utilizar un método anticonceptivo de doble barrera al menos desde los 14 días previos a la administración de la primera dosis del fármaco en estudio hasta como mínimo los 14 días siguientes a la última dosis. La razón fundamental es debida a la exclusión de las embarazadas en los ensayos clínicos.

El paciente debía presentar una puntuación de Karnofsky  $\geq 60$  (el límite de 60 corresponde a “requiere ocasional ayuda para sus necesidades básicas”) y debía tener una esperanza de vida mayor o igual a un mes.

Para la adecuada recogida de los resultados, los pacientes debían ser capaces de leer, entender y cumplimentar los cuestionarios del estudio, incluidas las preguntas con respuestas en forma de escala analógica visual (EAV).

Por último, de acuerdo con la legislación vigente que regula los ensayos clínicos con medicamentos, el Real Decreto 223/2004, y según la ética médica internacional vigente plasmada entre otros en la Declaración de Helsinki, el paciente debía comprender los procedimientos del estudio y aceptar participar en él a través de un consentimiento informado por escrito.

**Figura 10: Criterios de inclusión del ensayo clínico.****CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1) Realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos con:
  - a) Células madre de sangre periférica o de médula ósea y,
  - b) Un esquema de acondicionamiento, con o sin radioterapia, que incluya alguno de los siguientes cuatro regímenes:
    1. CBV (ciclofosfamida, BCNU y VP-16)
    2. BEAM (BCNU, VP-16, ara-C, Melfalán)
    3. BuCy (Busulfán x 4 días y Ciclofosfamida más/menos otros agentes)
    4. Cy-ICT (Ciclofosfamida más irradiación corporal total)
  - c) Una duración mínima de cinco días.
- 2) El paciente es mayor de edad ( $\geq 18$  años).
- 3) En mujeres de edad fértil es obligado:
  - a) prueba de embarazo visita anterior al estudio
  - b) acceder a anticonceptivo de doble barrera al menos 14 días previos a primera dosis de acondicionamiento mantener anticonceptivo de doble barrera hasta mínimo 14 días siguientes a la última dosis.
- 4) El paciente presenta una puntuación mínima de 60 en la escala de Karnofsky (Apéndice) y tenga una esperanza de vida  $\geq 1$  mes.
- 5) El paciente sabe leer y entiende cómo cumplimentar los cuestionarios.
- 6) El paciente comprende los procedimientos y el objetivo del estudio y acepta participar dando su consentimiento informado por escrito.

### **3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de exclusión se muestran en la figura 2. En estos criterios se encuentran aquellos dirigidos a incrementar la seguridad del paciente incluido en un ensayo clínico (por ejemplo, la infección activa, la elevación de las transaminasas, etc.) así como los que trataron de evitar en la medida de lo posible los sesgos, es decir, todas aquellas variables extrañas al estudio que se previeron podrían afectar los resultados obtenidos.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con comorbilidades agudas en el momento de inclusión cuyo espectro clínico incluían las náuseas o vómitos: por ejemplo, la cetoacidosis diabética, la obstrucción intestinal o los procesos febriles asociados a infecciones de diversa índole.

También se respetaron las causas comunes de exclusión en todos los ensayos clínicos como las alteraciones de la bioquímica hepática (AST ó ALT > 2,5 veces el límite superior de la normalidad; ó bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad) y la alteración de la función renal (creatinina superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad). Una de las razones evidentes de esta exclusión fue evitar cambios en la farmacocinética de los antieméticos que se emplearon y por otro lado, vigilar una posible toxicidad renal y hepática asociada a los fármacos que se estudiaron.

No se incluyeron en el estudio los pacientes que presentaron consumo de drogas ilegales (cannabis) o cumplieran criterios de consumo excesivo de alcohol según los criterios de la DSM-IV. Estas drogas pueden afectar al umbral de las náuseas e interferir en las variables de medida.

Las drogas y sustancias con posibles efectos sobre la emesis se evitaron al menos 48 horas antes del inicio del estudio para eludir interferencias en la valoración del efecto de los antieméticos que se evaluaron. Entre los fármacos conocidos con efecto antiemético se encuentran los antagonistas de los receptores de serotonina, las fenotiazinas, las butiferononas, la domperidona, los cannabinoides y las benzodiacepinas. Se autorizó la continuación del tratamiento crónico con benzodiacepinas o con opiáceos siempre que se hubiera iniciado al menos 48 horas antes del día 1 del estudio.

Aprepitant es un sustrato, un inhibidor moderado, y un inductor de CYP3A4. Aprepitant es también un inductor de CYP2C9. Durante el tratamiento con el fármaco, CYP3A4 se inhibe. Después de terminar el tratamiento, produce una inducción transitoria



suave de CYP2C9, de CYP3A4 y de la glucuronidación. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant podría dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de algunos principios activos (pimozida, terfenadina, cisaprida, entre otros). Por ello, se evitó la administración concomitante tanto de inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación podría provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant, como de inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación podría ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

En este estudio en los pacientes que se acondicionaron con BuCy, se empleó la fenitoína como profilaxis de las convulsiones inducidas por el busulfán. Se aceptó el uso de este anticonvulsionante inductor del CYP3A4 por emplearse sólo durante cinco días, siendo poco probable la modificación de la actividad enzimática hepática en ese tiempo.

Se evitaron aquellos fármacos que implicasen un riesgo aumentado de trastornos de la conducción cardiaca por el riesgo aumentado de arritmias, ya que los antagonistas de los receptores de la serotonina se han asociado a alteraciones electrocardiográficas en diversas publicaciones<sup>189</sup> previas al inicio del presente estudio. Del mismo modo y por razones similares no se incluyeron pacientes en tratamiento con antiarrítmicos o con alteraciones electrolíticas capaces de producir trastornos de la conducción cardiaca.

Recientemente se han presentado dos estudios que evalúan la seguridad en términos de efectos sobre la conducción cardiaca del palonosetrón. Uno de ellos estudió el efecto en el ECG del palonosetrón en 50 pacientes con tumores de órgano sólido y quimioterapia y no se evidenció ninguna arritmia grave, cambios electrocardiográficos sintomáticos ni alargamientos del QTc significativos<sup>190</sup>. El otro estudio reclutó 76 pacientes con cáncer en tratamiento antiemético con palonosetrón, en el que tampoco se alargó significativamente el intervalo QTc<sup>191</sup>.

Por supuesto, la administración del fármaco en estudio no se empleó en pacientes en los que supusiera un riesgo para su salud por razones evidentes de carácter ético. Entre éstas podría incluirse los antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos empleados en el estudio.

Para obviar problemas en la recogida de datos, se excluyeron a los pacientes con trastorno psiquiátrico grave o incapacidad mental, dado que tenían que rellenar el diario de

las náuseas y de los vómitos y los cuestionarios del FLI-E que fueron la base para la obtención de la información sobre la que se construirían posteriormente los resultados del estudio.

El paciente no debió recibir ningún fármaco en investigación en las últimas 4 semanas para evitar el sesgo de una variable cuyo efecto es desconocido.

**Figura 11: Criterios de exclusión del ensayo clínico.**

<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	
1)	Pacientes que presenten enfermedades/conductas en el momento de su inclusión que puedan afectar el resultado de las variables de medición del estudio:
a)	Infección activa (p.ej. neumonía) o cualquier enfermedad no controlada (p.ej. cetoacidosis diabética, obstrucción intestinal, shock séptico) distinta del proceso maligno.
2)	Alteración bioquímica hepática: AST > 2,5 x límite superior de la normalidad ó ALT > 2,5 x límite superior de la normalidad ó Bilirrubina >1,5 x límite superior de la normalidad.
3)	Alteración de la función renal: Creatinina >1,5 x límite superior de la normalidad.
4)	Consumo de algún tipo de droga, incluido cannabis.
5)	Consumo excesivo de alcohol (definido según criterios DSM-IV).
6)	Administración 48 horas previas del día 1 del estudio de alguno de los siguientes antieméticos:
-	Antagonistas de la 5-HT (ondansetrón, granisetron, dolasetron o tropisetron)
-	Fenotiazinas (proclorperazina, flufenazina, perfenazina, trietilperazina o clorpromazina)
-	Butirofenonas (haloperidol o droperidol)
-	Benzamidas (metoclopramida o alizaprida)
-	Domperidona
-	Cannabinoides
	Inicio de benzodiazepinas u opiáceos en las 48 horas previas al día 1 del estudio, salvo dosis únicas diarias de triazolam, temazepam, lorazepam y midazolam. Se admite mantener tratamiento crónico con benzodiazepinas o con opiáceos si estos se iniciaron >48 horas antes del día 1 de estudio.

7) El paciente ha estado tomando en los 7 días previos al día 1 del estudio fármacos que son sustratos de la CYP3A4 como terfenadina, cisaprida, astemizol, pimozida, o inhibidores de la CYP3A4 incluyendo claritromicina, ketoconazol o itraconazol. Se permiten azitromicina, eritromicina, roxitromicina y fluconazol.

8) El paciente ha estado tomando en los 30 días previos al día 1 del estudio sustratos de la CYP3A4 como barbitúricos, carbamazepina o fenitoína. Se autoriza la administración de fenitoína como profilaxis de las convulsiones en esquemas con busulfán de corta duración.

9) Antecedentes o historia actual de trastornos de la conducción cardíaca, sobre todo del intervalo QTc, o presencia de alteraciones hidroelectrolíticas capaces de producirlas, o uso de antiarrítmicos.

10) Pacientes en los que la administración del fármaco en estudio suponga un riesgo injustificado.

11) Antecedentes de hipersensibilidad a granisetron, palonosetron o aprepitant.

12) Trastorno psiquiátrico significativo o incapacidad mental.

13) El paciente ha recibido algún fármaco en investigación en las últimas 4 semanas.

#### **4. ALEATORIZACIÓN**

Se llevó a cabo una asignación al azar de los dos grupos de intervención. Antes de la distribución aleatoria, se estratificaron los pacientes en base a ser acondicionados o no con radioterapia corporal total, puesto que dicho esquema de acondicionamiento supone un conocido mayor potencial emetógeno con respecto al resto, como ya se ha comentado.

Los pacientes de cada uno de los dos estratos se asignaron, previamente al día 1 del periodo de tratamiento, en una proporción 1:1 y de forma aleatoria en dos grupos de profilaxis antiemética distintos: Aprepitant y palonosetrón vs Granisetron. Estos esquemas de tratamiento se mantuvieron durante la totalidad del periodo de acondicionamiento.

La randomización se realizó de modo centralizado, siendo el resultado de los mismo “ciegos” para los investigadores.

#### **5. ENMASCARAMIENTO**

Se empleó el enmascaramiento como la herramienta para eludir el sesgo de cointervención en el estudio. El ensayo clínico fue doble ciego, es decir, tanto el paciente como el personal sanitario como el evaluador de las variables resultado desconocían a qué grupo había sido asignado el paciente con el objeto de evitar que se tratasen de forma diferente a los dos grupos de intervención. La asignación se realizó de forma centralizada.

Los suministros clínicos para la investigación fueron preparados por una persona designada de la Farmacia del centro hospitalario y guardados de forma segura en un lugar donde sólo tenían acceso el investigador y los colaboradores por él designados. Respetando la legislación vigente, un representante del Promotor se encargó del etiquetado de los suministros en investigación, conociendo por tanto el contenido de los mismos. El investigador fue el responsable de los registros de los suministros clínicos recibidos, de la cantidad dispensada a los pacientes y la retornada por éstos así como de recoger la cantidad sobrante al final del estudio. Todo el personal del estudio manejó los viales, comprimidos y cápsulas con guantes.

## 6. GRUPOS DE INTERVENCIÓN

### a) Grupo experimental

El grupo experimental correspondía a la RAMA A. En ella se emplearon Aprepitant y Palonosetrón que comenzaron a administrarse desde el primer día de acondicionamiento de la siguiente forma:

- Aprepitant
  - Primer día: 125 mg vía oral.
  - Días sucesivos: 80 mg vía oral.
- Palonosetrón
  - Desde el primer día de administración de quimioterapia/radioterapia: 0,25 mg vía intravenosa cada 48 horas.
  - Placebo de Palonosetrón: se empleó la administración de suero salino al 0.9% cada 48 horas empezando el segundo día de la administración de la quimioterapia.

### b) Grupo control

El grupo control fue la RAMA B, en ella se empleó Granisetron como antiemético profiláctico junto con el placebo de Aprepitant para cumplimiento del enmascaramiento del estudio. Se administró de la siguiente manera:

- a) Placebo de Aprepitant: 125 mg vía oral el primer día de quimioterapia y 80 mg vía oral al día el resto de días con quimioterapia.
- b) Granisetron: Todos los días de la quimioterapia, 3 mg intravenosos cada 24 horas.

Figura 12: Esquema de administración de fármacos antieméticos en el grupo experimental durante el acondicionamiento con CBV ó Cy-ICT (5 días de QT).

	DÍA 1: QT	DÍA 2: QT	DÍA 3: QT	DÍA 4: QT	DÍA 5: QT	DÍA 6
GRUPO EXPERIMENTAL	APREP 125mg v.o.	APREP 80mg v.o.	APREP 80mg v.o.	APREP 80mg v.o.	APREP 80mg v.o.	
	PALO 0.25mg i.v.	SUERO SALINO	PALO 0.25mg i.v.	SUERO SALINO	PALO 0.25mg i.v.	
	FLI-E					FLI-E

Figura 13: Esquema de administración de fármacos antieméticos en el grupo control durante el acondicionamiento con CBV ó Cy-ICT (5 días de QT).

	DIA 1: QT	DIA 2: QT	DIA 3: QT	DIA 4: QT	DIA 5: QT	DIA 6
GRUPO CONTROL	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	
	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	
	FLI-E					FLI-E

Figura 14: Esquema de administración de fármacos antieméticos en el grupo experimental durante el acondicionamiento con BEAM y BuCy.

	DIA 1: QT	DIA 2: QT	DIA 3: QT	DIA 4: QT	DIA 5: QT	DIA 6: QT	DIA 7
GRUPO EXPERIMENTAL	APREP 125mg v.o.	APREP 80mg v.o.	APREP 80mg v.o.	APREP 80mg v.o.	APREP 80mg v.o.	APREP 80mg v.o.	
	PALO 0.25mg i.v.	SUERO SALINO	PALO 0.25mg i.v.	SUERO SALINO	PALO 0.25mg i.v.	SUERO SALINO	
	FLI-E						FLI-E

Figura 15: Esquema de administración de fármacos antieméticos en el grupo control durante el acondicionamiento con BEAM y BuCy.

	DIA 1: QT	DIA 2: QT	DIA 3: QT	DIA 4: QT	DIA 5: QT	DIA 6: QT	DIA 7
GRUPO CONTROL	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	PLACEBO APREP	
	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	GRAN 3mg i.v.	
	FLI-E						FLI-E

## **7. ANALÍTICAS Y EXPLORACIONES DURANTE EL ESTUDIO**

### **a) Evaluación preliminar (pre-estudio)**

Antes de comenzar los procedimientos del estudio, los pacientes accedieron a participar firmando el consentimiento informado.

En todos los sujetos se recogieron datos sobre sus antecedentes médicos, exploración física con signos vitales, analítica con hemograma y bioquímica (incluyendo glucosa, creatinina, proteínas, sodio, potasio, calcio, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, GGT, bilirrubina y LDH). En las mujeres en edad fértil se efectuó test de embarazo.

Durante esta visita pre-estudio, se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión. Una vez confirmados estos, se procedió a la estratificación según recibieran o no irradiación corporal total y randomización en proporción 1:1 para recibir uno de los esquemas de tratamiento.

### **b) Evaluación durante el tratamiento con los fármacos del estudio**

Durante el periodo de tratamiento (días 1-6), en todos los grupos, de forma diaria y antes de la administración de la quimioterapia, se realizaron: exploración física completa con signos vitales (al menos dos veces en este periodo), evaluación de variables del estudio y evaluación de seguridad y acontecimientos adversos.

### **c) Evaluación fin de tratamiento**

Se efectuaron después de finalizar el tratamiento (entre día 6 y 10) para valoración de la seguridad de los fármacos, exploración física con signos vitales, hemograma y bioquímica (incluyendo glucosa, creatinina, proteínas, sodio, potasio, calcio, bilirrubina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina y LDH).

### **d) Evaluación final del estudio o por discontinuación**

Esta evaluación tuvo lugar entre el día +21 a +30 postTPH ó 24 horas tras la salida del estudio. Se realizaron exploración física incluyendo signos vitales, hemograma, bioquímica (incluyendo glucosa, creatinina, proteínas, sodio, potasio, calcio, bilirrubina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina y LDH). Además se recogieron las fechas en las que los

pacientes injertaron neutrófilos ( $\geq 500/\text{mm}^3$  neutrófilos) y plaquetas ( $\geq 20000/\text{mm}^3$ , tras al menos tres días sin transfusión de plaquetas), y si se empleó G-CSF postrasplante.

**Tabla 21: Procedimientos durante el estudio.**

EVALUACIÓN	PRE-ESTUDIO	CON FÁRMACOS DEL ESTUDIO		FIN DE TRATAMIENTO	FINAL DEL ESTUDIO O DISCONTINUACIÓN
	SEMANA PREVIA	DÍA 1	DÍAS 2-6	ENTRE DÍAS 6 Y 10	ENTRE DÍA 21 Y 30
PROCEDIMIENTOS					
CONSENTIMIENTO INFORMADO	X				
ANTECEDENTES PERSONALES	X				
EXPLORACIÓN FÍSICA	X	X	X	X	X
HEMOGRAMA	X			X	X
BIOQUÍMICA	X			X	X
TEST DE EMBARAZO	X				
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	X				
ESTRATIFICACIÓN Y RANDOMIZACIÓN	X				
FECHA DE INJERTO DE NEUTRÓFILOS Y PLAQUETAS					X
EVALUACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO (DIARIO + FLI-E)		X	X		
EVALUACIÓN DE SEGURIDAD Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS		X	X		



## **8. HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD**

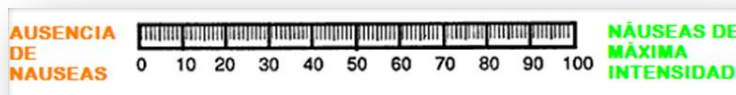
### **a) Diario NVIQ**

Se proporcionó a los pacientes un diario personal en el que se apuntó los episodios eméticos y la intensidad de las náuseas padecidas desde el día de comienzo de la quimioterapia (día 0) hasta 24 horas después de finalizada la última dosis de la misma. Los episodios de emesis se anotaron en el día correspondiente del diario lo más cerca posible del evento. El personal sanitario (médico/enfermería) revisó diariamente en cada turno la correcta cumplimentación del diario, además anotó en este diario fecha y hora de la medicación antiemética de rescate que fue necesaria a lo largo del periodo de estudio.

### **b) Escala analógica visual**

Para la evaluación de la intensidad de las náuseas se empleó una escala analógica visual horizontal de 100mm siendo el extremo izquierdo que marca 0 mm el correspondiente a “AUSENCIA DE NÁUSEAS”, y el derecho de 100mm el equivalente a “NÁUSEAS DE MÁXIMA INTENSIDAD”.

Todas las mañanas durante el periodo de acondicionamiento se registraron la intensidad de las náuseas experimentadas en las 24 horas previas en dicha EAV. Además, esta medida también se recogió en aquellas situaciones en las que los pacientes se quejaban de náuseas a los cuidadores, antes de tomar alguna decisión sobre medicación de rescate.



**Figura 16: Escala analógica visual empleada para evaluar la intensidad de las náuseas.**

### c) Cuestionario FLI-E

Para la evaluación del impacto sobre la vida diaria de las náuseas y los vómitos, los pacientes rellenaron un cuestionario validado en castellano (*Functional living index for emesis*= índice funcional de vida para emesis) completando el mismo en dos ocasiones. La primera antes de la infusión de la quimioterapia y la segunda después de finalizada la misma (día 6, en caso de BuCy o BEAM en el día 7). Este segundo cuestionario se refería a las náuseas y vómitos presentados durante todo el periodo de acondicionamiento. El personal sanitario no interpretó ninguna de las preguntas que debía contestar el paciente para no influir en su decisión.

En la figura 7 se muestra los cuestionarios FLI-E para náuseas (para vómitos son las mismas preguntas pero referidas a éstos) que se entregaron a los pacientes antes del inicio del acondicionamiento y después de finalizar el mismo. Las preguntas se puntuaron del 1 al 7. Para evitar un sesgo de inercia al rellenar el cuestionario, en ocasiones las preguntas suponían un máximo en el número 7, mientras que en otras el máximo lo representaba el número 1.

## 9. DEFINICIONES

El episodio de emesis se define como uno o más episodios de vómitos o arcadas. Los vómitos implican expulsión del contenido gástrico por la boca, mientras que las arcadas son intentos de vomitar sin arrojar contenido del estómago. Para considerar dos episodios de emesis distintos deben estar separados por al menos 1 minuto sin vómitos ni arcadas.

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia/radioterapia (NVIQ/R) en este estudio se definen como aquellos que se produjeron como consecuencia de la administración de quimioterapia y/o radioterapia de acondicionamiento previo al trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH).

Las náuseas y vómitos anticipatorios incluyeron los que aparecieron antes de la administración de la quimioterapia de acondicionamiento.

Se considera como tratamiento de rescate toda medicación utilizada para aliviar los síntomas de náuseas o vómitos.

La tabla 22 muestra las definiciones principales necesarias para las medidas de valoración de interés en el ensayo clínico.

Los tipos de respuesta se dividieron en tres tipos en función de la existencia de emesis, náuseas y la necesidad de medicación de rescate. Así, una respuesta completa se definió como la ausencia de episodios de vómitos y de medicación de rescate; protección completa como la ausencia de emesis, de náuseas significativas y de mediación de rescate; y, por último, control total como la ausencia de emesis, de cualquier náusea (EAV  $\leq 5$ mm) y de medicación de rescate.

Los criterios de respuesta se aplicaron en tres periodos de tiempo en base a los diferentes mecanismos fisiopatológicos. El mediador principal en las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en el periodo agudo es la serotonina, a través de un mecanismo periférico. Mientras que el mediador principal de la emesis diferida es la sustancia P, de mecanismo central.

Así, los tres periodos de tiempo utilizados en el estudio fueron:

- a) TOTAL: desde el inicio de la quimioterapia hasta la mañana siguiente al último día de quimioterapia;
- b) AGUDO: desde las 0 a 24 horas después del inicio de la infusión de quimioterapia;
- c) TARDÍO: desde la hora 25 hasta la mañana siguiente al último día de quimioterapia.

También se evaluó el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de emesis, el tiempo transcurrido hasta la administración del primer antiemético de rescate y el número de episodios de emesis así como el número y tipo de antiemético de rescate empleado.

**Tabla 22: Definiciones necesarias para la valoración de las NVIQ en el ensayo clínico.**

CRITERIO	DEFINICIÓN	REGISTRO
<b>Emesis</b>	Episodio de vómitos o arcadas	Fecha y hora de cada emesis del día 1-6/7
<b>Náuseas</b>	Sensación de emesis inminente valorada por EAV	Por las mañanas del día 1-6/7 y en el momento de experimentar náuseas.
<b>Tratamiento de rescate</b>	Cualquier medicación administrada para tratar las náuseas o la emesis ya establecida	Nombre del fármaco, fecha y hora de su administración.
<b>Ausencia de náuseas</b>	Náuseas $\leq 5$ mm en la EAV	Total, agudo y tardío.
<b>Ausencia de náuseas significativas</b>	Náuseas $< 25$ mm en la EAV	Total, agudo y tardío.
<b>Respuesta completa</b>	Ausencia de emesis sin tratamiento de rescate	Total, agudo y tardío.
<b>Protección completa</b>	Ausencia de emesis sin tratamiento de rescate y náuseas $< 25$ mm en la EAV	Total, agudo y tardío.
<b>Control total</b>	Ausencia de emesis sin tratamiento de rescate y náuseas $\leq 5$ mm en la EAV	Total, agudo y tardío.
<b>Impacto sobre la vida diaria</b>	Sin impacto cuando en FLI-E total $>108$ puntos, ó cuando FLI-E para náuseas o para vómitos $>54$ puntos	Antes del inicio y después de finalizar la quimioterapia.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### a) Tamaño muestral

La hipótesis principal del estudio tiene como objetivo demostrar si el régimen aprepitant más palonosetrón proporciona un control superior de los vómitos inducidos por quimioterapia, en términos de proporción de pacientes en respuesta completa, comparado con el régimen control de granisetron mientras dure la quimio/radioterapia diaria del acondicionamiento de un trasplante hematopoyético.

Siguiendo los resultados obtenidos en el estudio AMENO-1, se previó una tasa de respuestas completas del 25% en el grupo control. Siguiendo la hipótesis se esperó que la tasa de respuestas fuera mayor en el grupo experimental, calculando inicialmente un aumento absoluto del 20% de respuestas completas. Por tanto, con una proporción esperada del 45% de respuestas completas, junto con un nivel de confianza del 95%, un error alfa bilateral del 0,05 y una precisión del 0,05, se calculó previo al reclutamiento de pacientes un tamaño muestral de 89 pacientes por grupo. Teniendo en cuenta una proporción de pérdidas (pacientes no evaluables) de aproximadamente el 10%, el tamaño muestral objetivo pre-estudio fue de 196.

Sin embargo, al final el reclutamiento se detuvo al llegar a 63 pacientes ya que el análisis intermedio de seguridad y eficacia permitía establecer conclusiones a favor del régimen experimental y, por otro lado, la lentitud en la inclusión de nuevos pacientes hacia el final del estudio disminuía las probabilidades de llegar a la muestra objetivo pre-estudio.

### b) Estratificación

El análisis se estratificó en función del tipo de acondicionamiento, con o sin radioterapia corporal total. Además también se evaluó la influencia de otras variables conocidas por su efecto en las NVIQ: el sexo, la edad, los antecedentes de emesis con quimioterapia y el consumo de alcohol previo.

### c) Variables

Las variables cualitativas se presentan en términos de frecuencia y las cuantitativas en forma de medidas de localización (promedio) y de dispersión (desviación estándar, rango y percentiles).

#### **d) Comparaciones basales**

El objetivo primario analítico de este estudio fue comparar la respuesta completa frente la emesis en cada uno de los brazos. Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas se empleó la prueba del  $X^2$  o la prueba exacta de Fisher. Para analizar las variables cuantitativas en relación con cada variable independiente se empleó, según el tipo de éstas y el tamaño muestral, la t de Student, el ANOVA y las pruebas paramétricas.

El tiempo hasta el primer episodio de emesis se calculó usando curvas de Kaplan-Meier y los resultados obtenidos se compararon con el test de Breslow. Los tests estadísticos empleados se realizaron con un nivel de significación del 5%.

## **CAPÍTULO VI: RESULTADOS**

---

## **1. MUESTRA DEL ESTUDIO**

### **a) Número de pacientes**

El estudio fue ofertado a todos los pacientes trasplantados en los centros participantes y no incluidos en otros ensayos clínicos en 2008. A lo largo de dos años un total de 63 pacientes, tras ser informados del estudio, dieron su consentimiento para participar en él. Sin embargo, sólo 60 de ellos comenzaron el estudio. Un paciente retiró su consentimiento; se verificó un segundo paciente aleatorizado no cumplía los criterios de inclusión a posteriori y un tercer paciente no comenzó la profilaxis antiemética de su rama correspondiente por un error de enfermería.

De los 60 pacientes incluidos, tras estratificarse a haber recibido o no ICT en el acondicionamiento, 31 fueron randomizados al grupo experimental (palonosetrón más aprepitant) y 29 a la rama control (granisetron). Durante el estudio hubo que retirar un paciente del grupo experimental por desenmascaramiento del placebo debido al desarrollo de hipo persistente.

### **b) Calidad de los datos recogidos**

Se instruyó a los pacientes para que cumplimentaran el diario en el que se registraron los episodios de vómitos y las náuseas padecidas según una escala analógica visual; y, además para la cumplimentación del cuestionario FLI-E en dos ocasiones, antes de comenzar el acondicionamiento al finalizar el mismo.

Sin embargo, seis pacientes no rellenaron los datos del cuestionario FLI-E antes del inicio de la administración de la quimioterapia de acondicionamiento, y 7 pacientes no lo completaron al finalizar el acondicionamiento. Por este motivo, el análisis del FLI-E para valorar el impacto de las náuseas y vómitos en la calidad de vida se limitó a 47 pacientes en los cuales se disponía de esta herramienta antes y después del acondicionamiento.

### **c) Características basales de los pacientes**

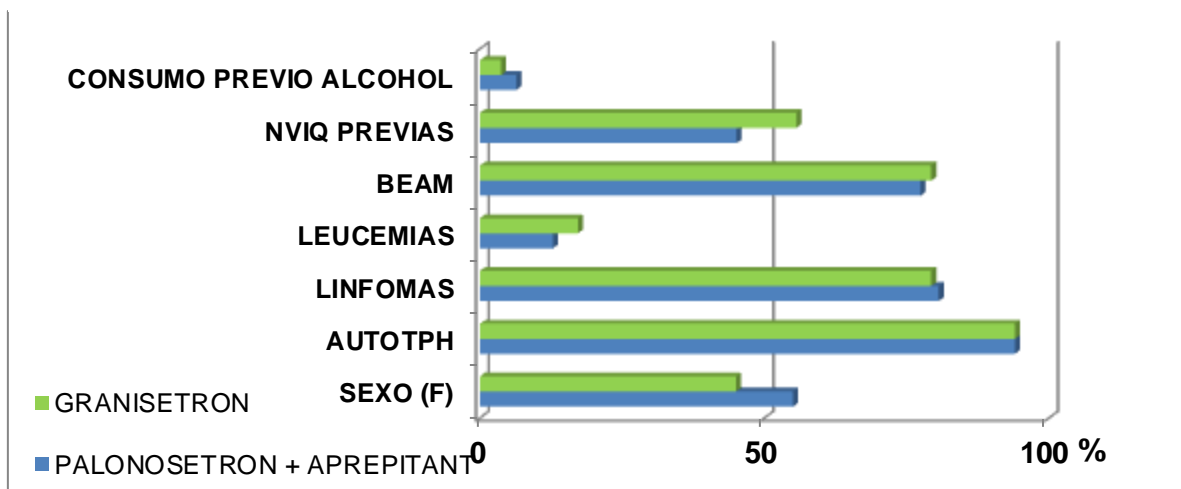
Las características principales de los pacientes se muestran en la tabla 23. Los pacientes no difirieron de modo significativo en estas características presentando respectivamente el grupo experimental y el grupo control una edad media de 41 años frente a 38 años, una proporción de mujeres del 54.8% frente al 44.8%, un estado general



según la escala de Karnofsky de 98% frente a 97%) y una proporción idéntica de autoTPH y aloTPH en ambos grupos (93.6% de autoTPH y 6.4% de aloTPH).

Con respecto a los factores de riesgo para las NVIQ, diversos estudios han mostrado una mayor frecuencia de NVIQ en pacientes jóvenes, mujeres, con antecedentes de NVIQ y sin consumo de alcohol. En nuestro estudio, la proporción de mujeres fue ligeramente superior en el grupo experimental (54.8% vs. 44.8%). Sin embargo, la proporción de pacientes con antecedente de NVIQ fue mayor en el grupo control (45.1% vs. 55.6%) y el consumo de alcohol (>100 gramos/día) ligeramente superior en el grupo experimental (6.4% frente a 3.7%), lo que supone respectivamente un mayor riesgo de NVIQ en el grupo control y un menor riesgo de NVIQ en el grupo experimental. No obstante, hay que resaltar que el porcentaje de pacientes con consumo de alcohol por encima de 100 gramos/día es muy bajo (6.4% grupo experimental frente a 3.7% grupo control). Por tanto, ambos grupos pueden considerarse homogéneos en cuanto a los factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de las NVIQ si bien existe una ligera mayor proporción de mujeres en el grupo experimental y un mayor número de pacientes con antecedentes de NVIQ en el grupo control.

**Figura 17: Gráfica que ilustra la distribución del tipo de acondicionamiento y enfermedad hematológica más frecuente, así como reconocidos factores de riesgo para NVIQ.**



Aunque el tipo de enfermedad hematológica de base no se ha establecido como factor de riesgo para las NVIQ en estudios previos, y por tanto los pacientes no se estratificaron en función de ésta también, los dos grupos son homogéneos con respecto esta variable: el LNH es la principal enfermedad hematológica en las dos ramas (51.6% en el grupo experimental versus 55.2% en el grupo control), seguido por la LH (29% vs. 24.1% respectivamente), la LMA (9.6% vs. 13.8%) y la LLA (3.2% vs. 3.4%).

Como corresponde a una población mayoritariamente compuesta de linfomas, el tipo de trasplante más frecuente fue el autólogo. El acondicionamiento más frecuente fue BEAM (77.4% de los pacientes en el grupo del palonosetrón y aprepitant versus 79.3% en el grupo del granisetrón), seguido del BuCy (16.1% de los pacientes del grupo experimental frente a un 17.2% del grupo control).

Pese a la estratificación realizada con respecto a recibir o no ICT, solamente un paciente fue tratado con ICT. La falta de pacientes incluidos que hubieran recibido ICT se debió a problemas logísticos para administrar RT surgidos tras haberse realizado el diseño del estudio.

**Tabla 23: Características basales de la muestra en cada rama del estudio.**

Características	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL
	PALONOSETRÓN + APREPITANT	GRANISETRÓN
<b>NÚMERO PACIENTES (n)</b>	31	29
<b>EDAD (años)</b>	41 ± 23	38 ± 18
<b>SEXO (% mujeres)</b>	54.8	44.8
<b>KARNOFSKY (%)</b>	98 ± 4.9	97 ± 5.5
<b>ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA (%)</b>		
LNH	51.6	55.2
LH	29	24.1
LMA	9.6	13.8
LLA	3.2	3.4
OTROS	6.6	3.4
<b>TIPO DE TPH (%)</b>		
AUTÓLOGO	93.6	93.6
ALOGÉNICO	6.4	6.4
<b>ACONDICIONAMIENTO (%)</b>		
BEAM	77.4	79.3
BuCy	16.1	17.2
OTROS	6.4	2.4
<b>ANTECEDENTES (%)</b>		
NVIQ PREVIOS	45.1	55.6
CONSUMO ALCOHOL (>100 gramos/día)	6.4	3.7

## **2. RESPUESTA COMPLETA**

El objetivo primario del estudio fue valorar la eficacia de la combinación de aprepitant más palonosetrón frente a granisetron en la profilaxis antiemética del acondicionamiento en el TPH en términos de la proporción de pacientes con respuesta completa (RC) en el periodo total del estudio.

La respuesta completa se definió como la ausencia de episodios eméticos y/o necesidad de medicación de rescate durante el acondicionamiento. Se consideró medicación de rescate toda medicación administrada para paliar las náuseas y vómitos establecidos a pesar de haber recibido la profilaxis antiemética.

Ninguno de los pacientes presentó emesis anticipatoria, es decir, no hubo pacientes con vómitos antes de iniciar el acondicionamiento.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de RC entre el grupo experimental y el control en todos los periodos del estudio: tanto en el total (objetivo principal), como en la fase aguda y en la demorada (objetivos secundarios).

Así, en el periodo total, que abarca desde el inicio del acondicionamiento hasta su finalización, la tasa de pacientes sin emesis ni medicación de rescate fue superior en la rama del palonosetrón con aprepitant comparado con la rama del granisetron: 61.5 % frente a un 28.6% de RC ( $p=0.01$ ).

La tasa de RC fue también superior en el periodo agudo (las primeras 24 horas tras la primera administración del acondicionamiento) ya que un 92.3% de los pacientes del grupo experimental frente a un 67.9% de los pacientes del grupo control consiguieron RC ( $p=0.04$ ).

En el periodo demorado (a partir de las 24 horas del inicio de la quimioterapia hasta el final del acondicionamiento) los porcentajes de RC disminuyeron en los dos grupos pero la diferencia significativa entre ambos grupos se hizo aún más manifiesta enfrentando una tasa del 61.5% a una del 28.6% ( $p= 0.02$ ) de RC en el grupo del palonosetrón con aprepitant y el grupo del granisetron respectivamente.

La figura 18 ilustra las respuestas completas obtenidas en los periodos agudo, demorado y total del estudio. Se aprecia una mayor diferencia entre ambos grupos en los porcentajes de RC en el periodo demorado que en el agudo, aunque el control de la emesis fue inferior en este último periodo.

Figura 18: Respuestas completas obtenidas en las dos ramas del estudio en el periodo agudo, el periodo demorado y en el periodo global.



### 3. EMESIS

La emesis se valoró en ambos grupos en términos de: a) frecuencia de pacientes con vómitos en los distintos periodos del estudio; b) porcentaje de pacientes con vómitos cada uno de los días; c) intensidad diaria de la emesis (número de vómitos/día); d) la necesidad o no de medicación de rescate; y, d) la probabilidad de permanecer sin vómitos.

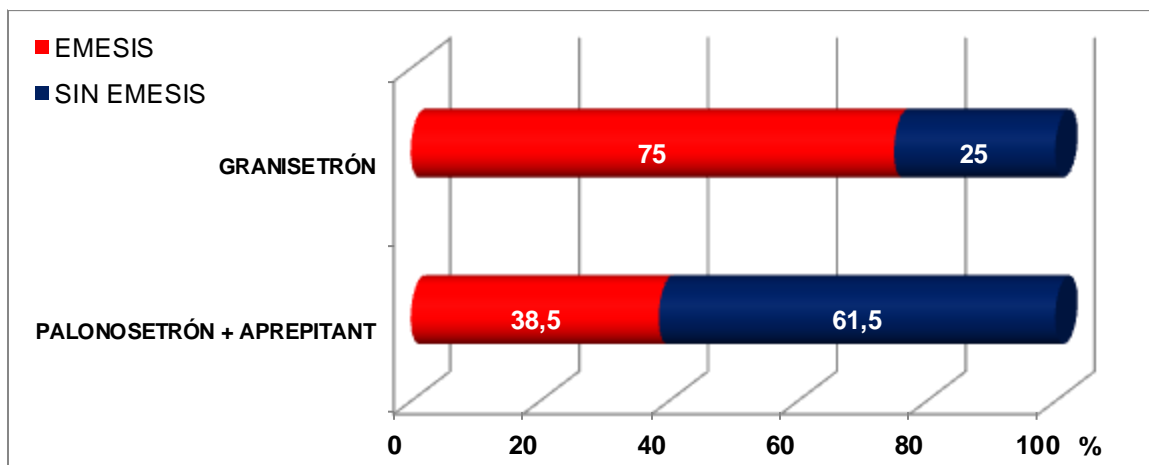
#### a) Frecuencia de emesis según periodos de estudio

En las primeras 24 horas de acondicionamiento, los pacientes del grupo control con emesis fueron más numerosos en el grupo control que en el grupo experimental (32.1% vs 7.7%;  $p=0.04$ ).

De igual manera, en el periodo tardío un 71.4% de los pacientes del grupo del placebo más granisetron presentaron emesis, mientras que en el grupo del aprepitant y palonosetrón lo hicieron únicamente un 38.5%. La diferencia entre ambos fue estadísticamente significativa, con una  $p = 0.01$ .

Desde el inicio hasta el final del acondicionamiento, el 75% de los pacientes del grupo control habían desarrollado emesis comparado con un 38.5% de los pacientes del grupo experimental ( $p=0.01$ ). En otras palabras, sólo el 25% de los pacientes del grupo control permanecieron sin emesis mientras que el 61.5% del grupo aprepitant y palonosetrón no experimentaron vómitos.

**Figura 19: Emesis en el periodo global en cada rama del estudio.**

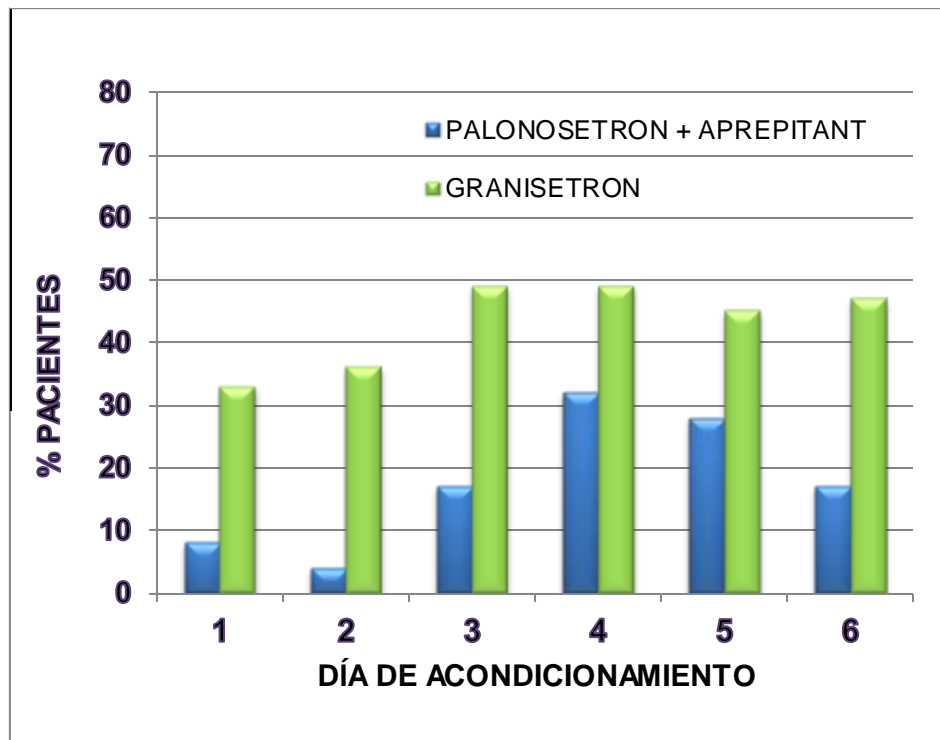


## b) Emesis diaria

La proporción de pacientes con emesis día a día se objetiva en la figura 20. Se objetivaron importantes diferencias entre la proporción de pacientes con vómitos en el grupo control versus el experimental en los primeros dos días, tal y como ilustra la gráfica. Sin embargo, a partir del cuarto día las diferencias fueron menos acusadas. El cenit de proporción de pacientes con vómitos tanto en el grupo control como en el experimental se alcanzó en el cuarto día, manteniéndose en un *plateau* la incidencia de vómitos en el grupo control mientras que el experimental presentó una nueva bajada de la incidencia.

En resumen, la proporción de pacientes con emesis cada día del estudio fue mayor en el grupo control que en el experimental.

**Figura 20: Pacientes con emesis día a día durante el acondicionamiento.**

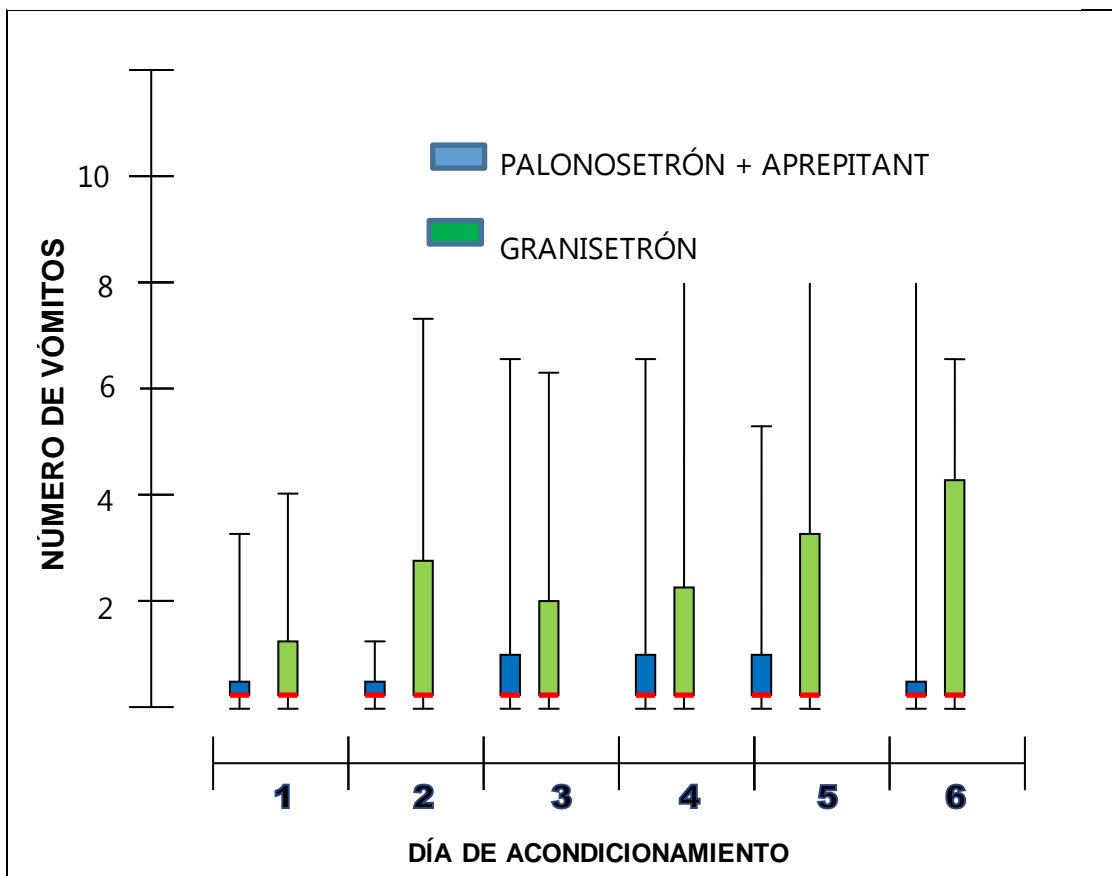


### c) Intensidad de la emesis

Para medir la intensidad de la emesis se contabilizaron el número de episodios eméticos día a día durante el acondicionamiento. Se definió un episodio de emesis como un vómito o una arcada, es decir, como la expulsión de contenido por la boca o el intento del mismo, debiendo estar distintos episodios separados al menos por un minuto sin eventos. En el análisis de datos y en las gráficas se representaron sólo los pacientes que presentaron vómitos en algún momento del acondicionamiento.

La intensidad de la emesis, medida como número de episodios de emesis cada día, fue significativamente mayor en el grupo control, comparado con el grupo experimental, en el día 1 ( $0.1 \pm 0.0$  vs  $0.3 \pm 0.0$ ;  $p=0.02$ ), en el periodo tardío ( $0.5 \pm 1.2$  vs  $1.2 \pm 1.6$ ;  $p=0.04$ ) y en todo el periodo de acondicionamiento ( $0.5 \pm 1.2$  vs  $1.3 \pm 1.8$ ;  $p=0.04$ ).

**Figura 21: Intensidad de la emesis día a día en cada rama del estudio.**

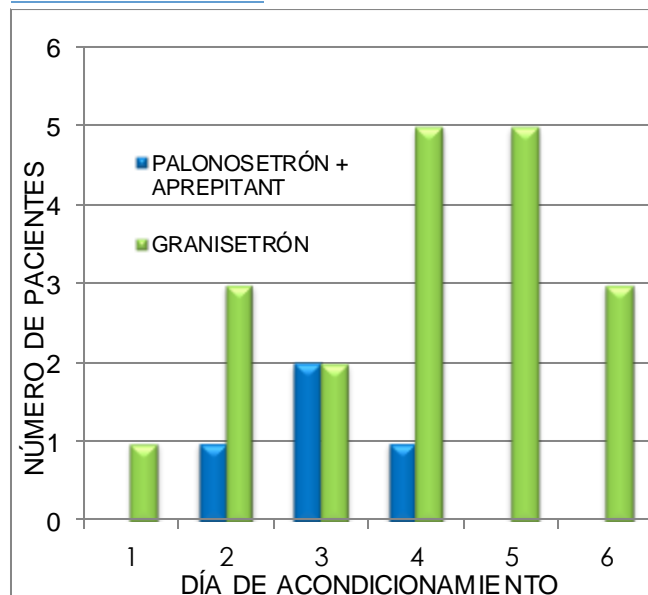


En la figura 21 se aprecia la gran variabilidad en el número de vómitos, con rangos muy amplios en cuanto al número de vómitos en cada día de acondicionamiento. Se debe señalar que el máximo rango se alcanzó a partir del día 4. Es decir, existió una tendencia a que los pacientes que más vómitos presentaron por día los padecieran en los días finales del acondicionamiento en las dos ramas del estudio. Se observó un aumento paulatino en el promedio de vómitos del día 4 al 6 en el grupo control, mientras que en la rama experimental (aprepitant más palonosetrón) el número de episodios de emesis aumentaron solo discretamente en los días 3, 4 y 5, volviendo a descender en el día 6.

#### d) Medicación de rescate

Otra medida indirecta de la falta de control de las náuseas y de los vómitos fue la administración de medicación antiemética de rescate. Ésta se administró más frecuentemente en el grupo control que en el grupo experimental pero no alcanzó significación estadística. Un 17.2% de los pacientes tratados con el granisetrón necesitaron antieméticos para tratar la emesis de brecha frente sólo un 3.4% de los pacientes tratados con palonosetrón y aprepitant ( $p=0.08$ ). La medicación más usada como rescate fue la levomepromazina (antidopaminérgico) que se empleó en un 69.6% de las emesis de brecha.

**Figura 22: Número de pacientes que precisaron medicación antiemética de rescate cada día del acondicionamiento.**



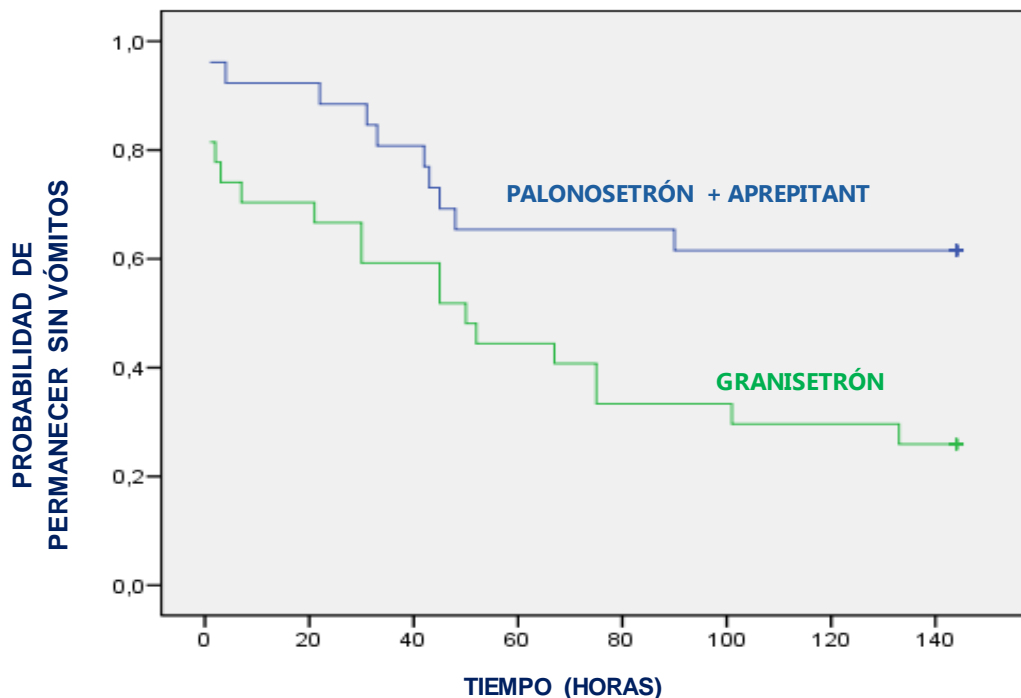


La figura 22 ilustra el número de pacientes que precisaron medicación antiemética de rescate de forma diaria a lo largo del acondicionamiento. La necesidad de utilización de medicación de rescate no fue homogénea en los dos grupos. En el grupo del palonosetrón y aprepitant hubo días en los que ningún paciente recibió medicación de rescate (días 1, 5, 6). En el grupo del granisetrón hubo que utilizar medicación de rescate, en al menos algunos pacientes, todos los días del estudio.

### e) Probabilidad de permanecer sin vómitos

La probabilidad actuarial de permanecer sin vómitos durante el periodo de acondicionamiento fue del 25.9% en el grupo control frente a un 61.5% en el grupo experimental, con una  $p=0.01$ . La figura 23 muestra el tiempo estimado hasta la aparición del primer episodio de emesis en los dos grupos durante el acondicionamiento. Aunque la probabilidad de permanecer sin vómitos disminuyó a medida que transcurrieron los días en los dos grupos, en el grupo de aprepitant más palonosetrón se alcanza una fase meseta mucho antes que en el grupo control.

**Figura 23: Probabilidad de permanecer sin vómitos a lo largo del tiempo según el régimen antiemético profiláctico empleado durante el acondicionamiento del TPH.**



#### 4. NÁUSEAS

Para evaluar la intensidad de las náuseas se empleó una escala analógica visual (EAV) de 0 a 100mm en la que los valores por debajo o igual a 5mm significaron ausencia de náuseas, por encima de 5mm implicaron la presencia de cualquier náusea y valores superiores a 25mm supusieron náuseas significativas.

Las náuseas se valoraron en los tres periodos ya definidos: el periodo agudo, en las primeras 24 horas desde la administración de la quimioterapia; el periodo demorado, a partir de las 24 horas de la administración de la quimioterapia; y el global, durante todo el periodo de estudio (0-120 horas).

En el estudio se tuvo en cuenta la presencia de náusea basal, es decir, la existencia de náusea antes de iniciar el acondicionamiento. Ésta también se valoró como una puntuación en la EAV >5mm.

##### **a) Náuseas significativas (EAV >25 mm).**

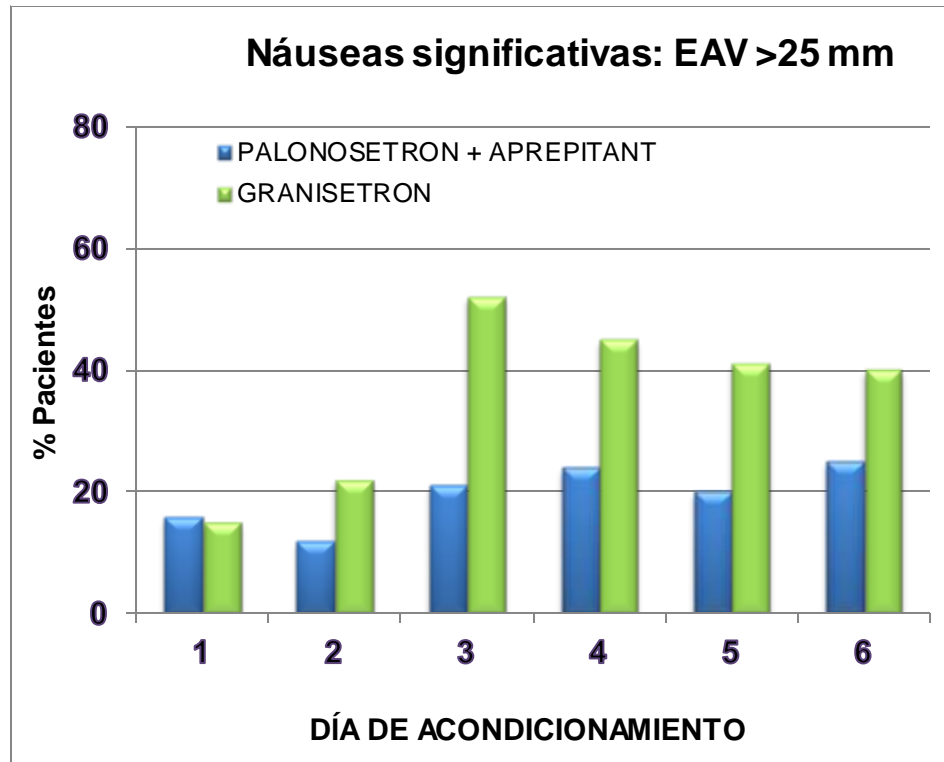
Ningún paciente presentó náuseas anticipatorias significativas (>25mm).

Durante el periodo agudo no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el palonosetrón con aprepitant y el granisetrón. Un 15.4% de los pacientes que recibieron granisetrón y un 14.3% de los que recibieron palonosetrón con aprepitant experimentaron náuseas significativas (>25mm EAV) en las primeras 24 horas de la administración de la quimioterapia.

En cambio, las diferencias entre la rama del palonosetrón y aprepitant y la rama del granisetrón fueron acentuándose con el paso de los días en el periodo demorado siendo máximas en los días 3, 4 y 5 desde el inicio de la administración de la quimioterapia. A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas en el periodo demorado (24-120h) entre los dos grupos del estudio, la diferencia tendió hacia la significación ( $p = 0.1$ ). Así, un 64.3% de los pacientes de la rama del granisetrón presentaron náuseas significativas frente a un 42.3% en la rama del palonosetrón y aprepitant en el periodo demorado (24-120h).

Esta tendencia hacia mayor náusea significativa en el grupo control durante el periodo demorado lleva aparejada una tendencia hacia puntuaciones más altas en la EAV con el granisetron comparado con palonosetrón y aprepitant ( $25.3 \pm 4.4$  mm vs  $15.2\text{mm} \pm 4$ ;  $p = 0.1$ ).

**Figura 24: Porcentaje de pacientes con náuseas significativas (EAV>25mm) día a día durante el acondicionamiento.**



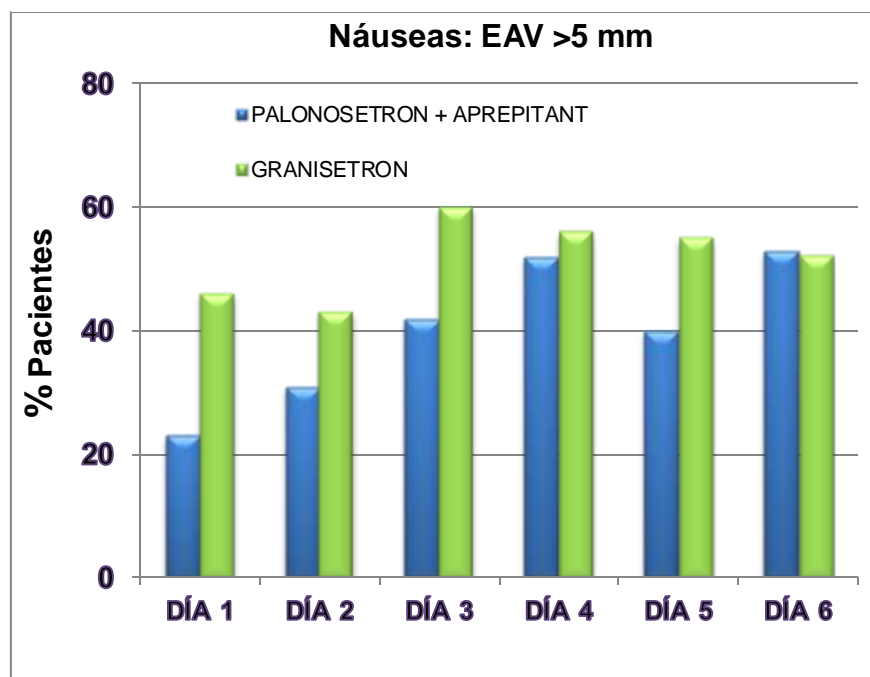
#### b) Cualquier náusea

Un 14.4% de los pacientes de la rama del granisetron presentaron náuseas (EAV>5mm) antes del inicio del acondicionamiento del TPH. Después de iniciar el acondicionamiento, el porcentaje de pacientes con cualquier náusea ascendió a un 45.7%.

Un porcentaje similar (15.3%) de los pacientes de la rama del palonosetrón y aprepitant presentaron náuseas anticipatorias. No obstante, después de iniciar el acondicionamiento, el porcentaje de pacientes con cualquier náusea ascendió a 23.1%.

Aunque en los dos grupos se objetivó un aumento de cualquier náusea tras comenzar el acondicionamiento, el incremento de pacientes con cualquier náusea con respecto a su estado basal fue significativamente mayor sólo en la rama del granisetron (45.7% versus 23.1%;  $p=0.01$  y  $p=0.31$  para granisetron y para palonosetrón con aprepitant respectivamente). En el periodo demorado (día 2 al 6) la tasa de cualquier náusea se situó en torno al 70% en los dos grupos. La comparación entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa en ninguno de los días del estudio.

**Figura 25: Porcentaje de pacientes con cualquier náusea (EAV>5mm) día a día durante el periodo del estudio.**

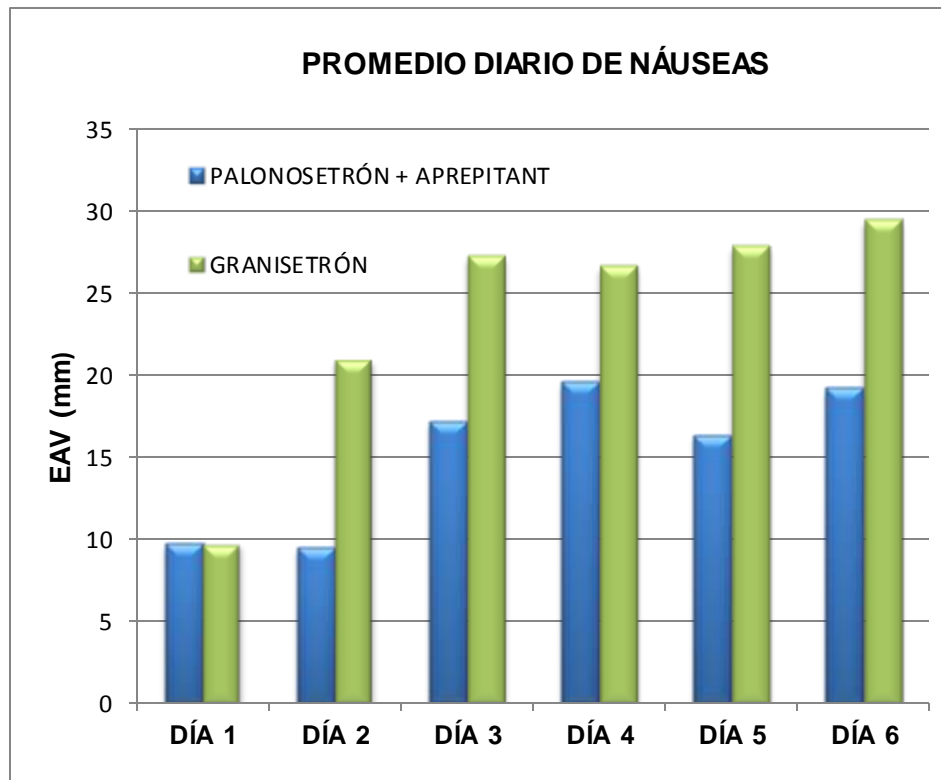


### c) Náuseas globales

La figura 26 muestra los valores medios de la EAV día a día durante el acondicionamiento en los dos grupos del estudio.

En las primeras 24 horas el promedio de náuseas, medido según la EAV, fue similar en ambos grupos ( $9.6\pm 3.4\text{mm}$  vs  $9.6\pm 3.1\text{mm}$ ), sin embargo a partir del primer día las diferencias entre ambos grupos se acentuaron presentando el grupo del granisetrón unos valores medios de náuseas mayores que el grupo del palonosetrón y aprepitant del día 2 al 6. No obstante, las diferencias en el periodo demorado no alcanzaron la significación estadística ( $15.2\pm 4.0\text{mm}$  vs  $25.3\pm 4.4\text{mm}$ ;  $p=0.1$ ).

**Figura 26: Promedio diario durante el periodo de estudio de la intensidad de las náuseas según la EAV.**



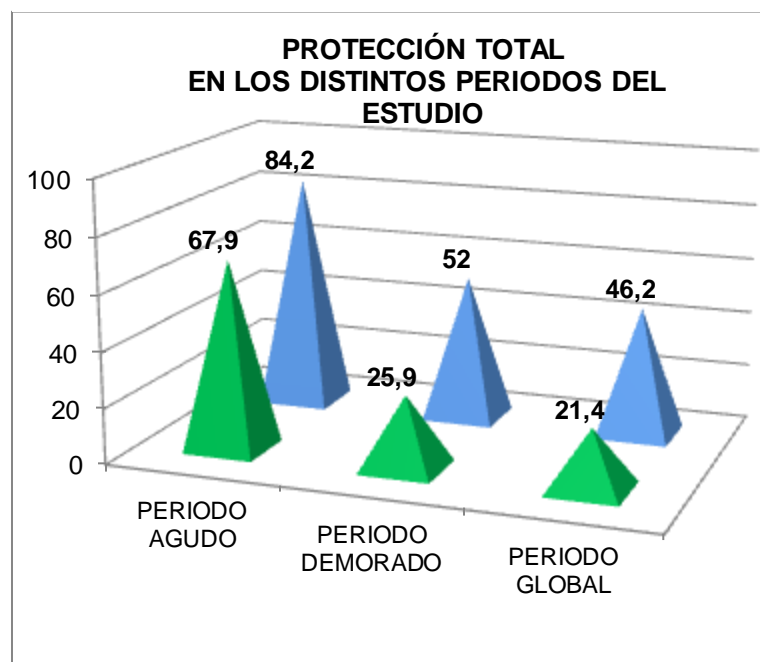
## 5. PROTECCIÓN TOTAL

La protección total (PT) se definió como la ausencia de náuseas significativas, de vómitos y de necesidad de administración de medicación de rescate.

La diferencia en las proporciones de PT entre los dos grupos estableció un mayor control de las NVIQ con palonosetrón y aprepitant comparado con el granisetrón, sin embargo esta diferencia no fue lo suficiente como para llegar a la significación estadística: a) un 84.2 % de los pacientes tratados con aprepitant y palonosetrón frente a un 67.9% de los que recibieron granisetrón presentaron PT en el periodo agudo; b) estas tasas de eficacia de la antiemesis vuelven a descender en el periodo demorado objetivándose un 52% frente a un 25.9% de pacientes con PT con palonosetrón y aprepitant frente al granisetrón respectivamente ( $p= 0.08$ ); y, c) en términos de PT global (0-120 horas) no se alcanzaron cifras superiores al 50% en ninguno de los dos grupos: 46.2% versus 21.4% de PT en pacientes del grupo de estudio frente al régimen estándar respectivamente ( $p=0.08$ ).

Esto refleja el peor control de las náuseas que de la emesis en las dos ramas.

**Figura 27: Tasa de protección total en las dos ramas cada periodo del estudio.**



**Tabla 24: Resultados de eficacia, emesis, medicación de rescate y náuseas en cada periodo del estudio para palonosetrón con aprepitant y para granisetron.**

EVENTO (%)	PERIODO AGUDO (0-24 horas)		PERIODO DEMORADO (24-120 horas)		PERIODO GLOBAL (0-120 horas)	
	P + A	G	P + A	G	P + A	G
Ramas del estudio	P + A	G	P + A	G	P + A	G
Respuesta completa (sin emesis, sin medicación de rescate)	92.3*	67.9	61.5*	28.6	61.5*	28.6
Protección total (sin emesis, sin náuseas significativas, sin medicación de rescate)	84.2	67.9	52	25.9	46.2	21.4
Respuesta total (sin emesis, sin náuseas, sin medicación de rescate)	76.9*	57.1	30.8*	25	30.8*	21.4
Emesis (vómitos)	7.7*	32.1	38.5*	71.4	38.5*	75
Necesidad de medicación de rescate	23.1	42.9	69.2	75	69.2	78.6
Náusea significativa (EAV >25mm)	15.4	14.3	42.3	64.3	46.2	64.3
Cualquier náusea (EAV >5mm)	23.1	35.7	69.2	71.4	69.2	71.4

P+A = palonosetrón + aprepitant. EAV = Escala analógica visual. \* = diferencias estadísticamente significativas.

## 6. INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO EN LA RC

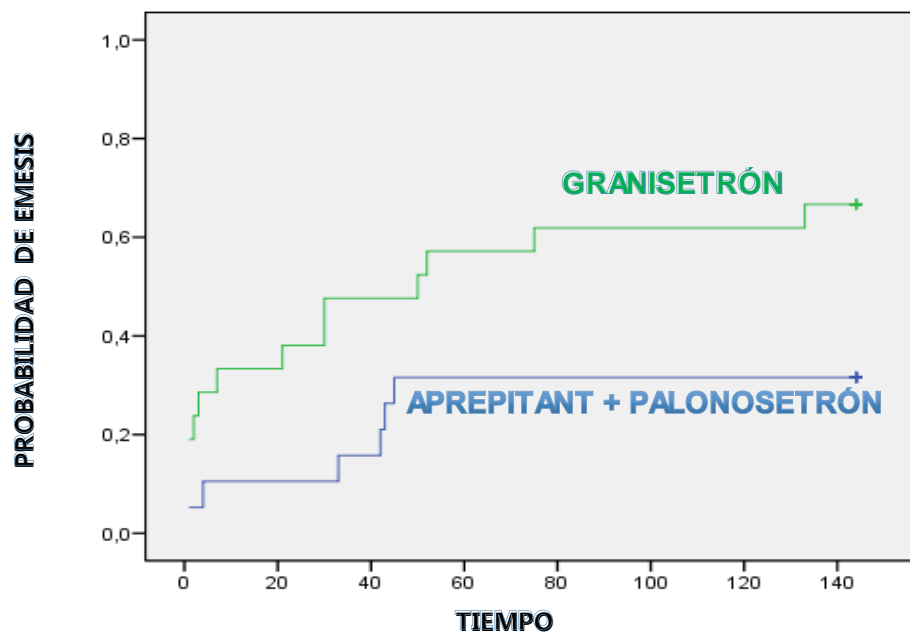
### a) Acondicionamiento: tipo de QT

La combinación palonosetrón con aprepitant fue protectora en todos los esquemas de acondicionamiento en comparación con granisetrón. En los pacientes que se acondicionaron con BEAM o BUCY, en los que el número de pacientes fue lo suficientemente grande como para establecer una comparación, la diferencia fue estadísticamente significativa.

Así, de los 45 pacientes que se acondicionaron con BEAM (22 pacientes en el grupo del palonosetrón con aprepitant y 23 en el grupo del granisetrón) un total de 33.3% frente a un 68.4% de los pacientes de la rama del aprepitant con palonosetrón y de la rama del granisetrón respectivamente presentaron emesis ( $p = 0.02$ ).

La figura 28 muestra la probabilidad de desarrollar emesis a lo largo del tiempo en los pacientes acondicionados con BEAM que recibieron palonosetrón y aprepitant y en los que recibieron granisetrón. El palonosetrón y aprepitant en esta subpoblación de la muestra presentó una probabilidad significativamente menor de desarrollar emesis que el granisetrón.

**Figura 28: Probabilidad de desarrollar primer episodio de emesis con el paso del tiempo en los pacientes acondicionados con BEAM.**

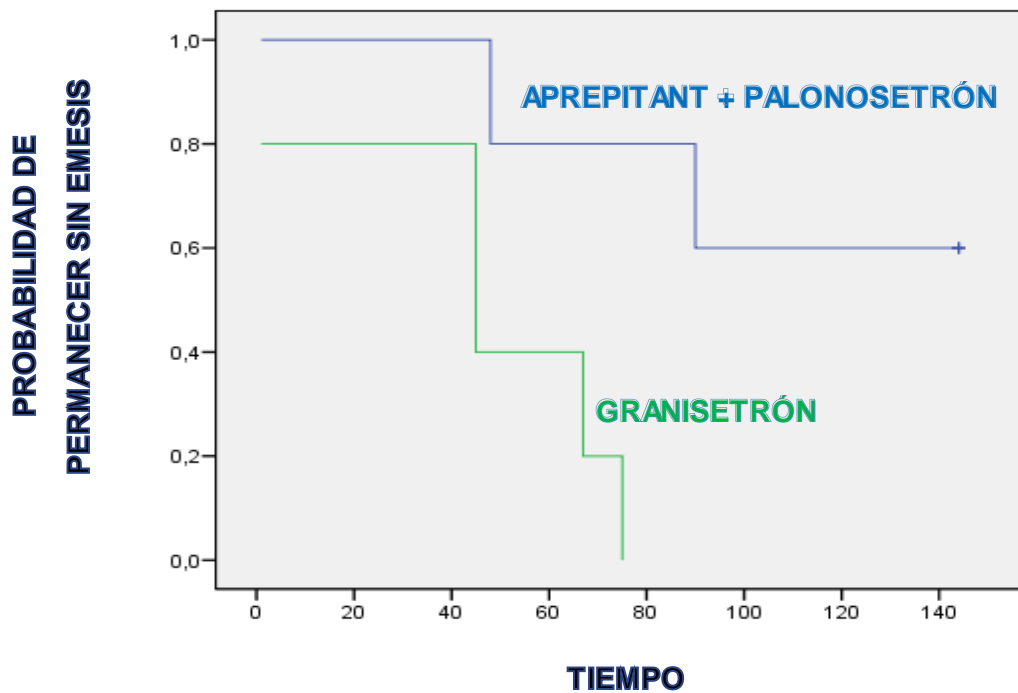




Un 60% de los 5 pacientes que recibieron BuCy en el grupo control desarrollaron emesis frente a un 0% de los 5 pacientes del grupo experimental ( $p=0.01$ ). La figura 29 de tipo análisis de supervivencia muestra la probabilidad de permanecer sin vómitos a lo largo del tiempo en los pacientes acondicionados con BuCy.

En cuanto al resto de los acondicionamiento en conjunto, un 42.9% de los pacientes tratados con granisetron experimentaron emesis frente a un 0% de los que recibieron aprepitant y palonosetrón ( $p = 0.1$ ). Sin embargo, el número de pacientes que recibieron acondicionamientos diferentes a BEAM fue demasiado pequeño para inferir conclusiones fiables sobre la superioridad de la profilaxis antiemética experimental frente la estándar.

**Figura 29: Probabilidad de permanecer sin emesis a lo largo del tiempo en los pacientes acondicionado con BuCy.**



## b) Otras variables con influencia sobre la emesis

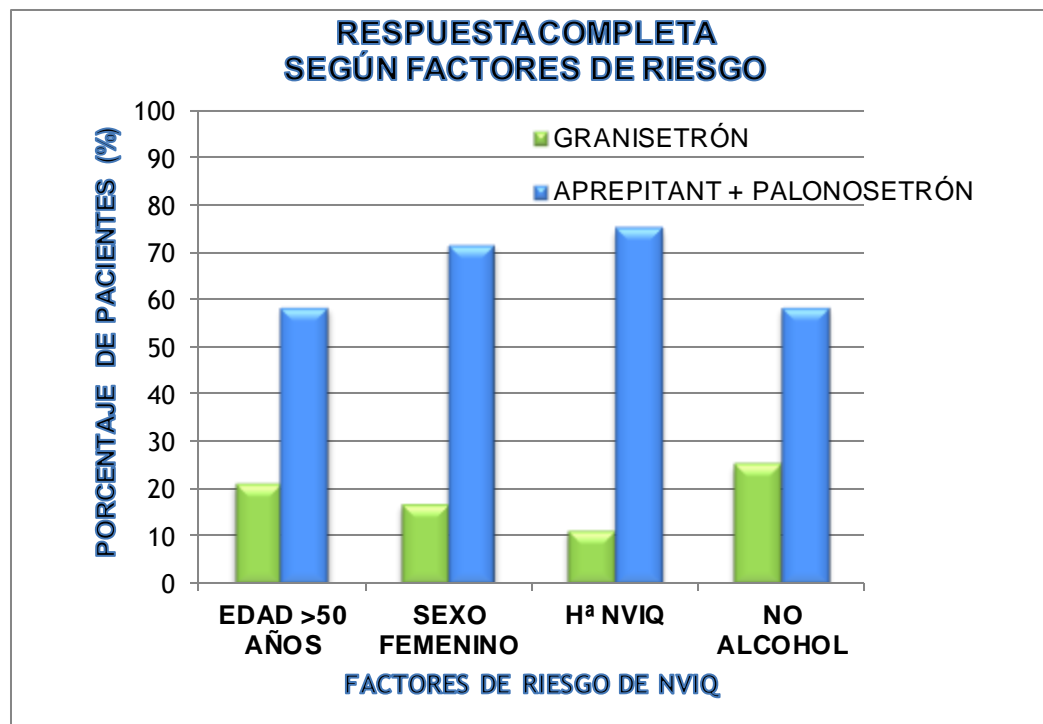
También se comparó el papel protector frente a la emesis, en términos de RC, entre los dos grupos del estudio en los grupos de riesgo de desarrollar NVIQ/R comentados previamente: la edad (a menor edad, mayor probabilidad de emesis), el sexo (las mujeres son más propensas a desarrollar NVIQ/R), antecedentes de NVIQ (éstos se asocian a mayor probabilidad de vómitos) y ausencia de consumo de alcohol (el antecedente de consumo diario superior a 100g de alcohol disminuye NVIQ).

Debemos recordar que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la composición de los dos grupos del estudio según los citados factores de riesgo, es decir, que ambos grupos fueron homogéneos con respecto a su constitución. La figura 17 ilustra el porcentaje de pacientes con cada una de estas características en cada uno de los grupos del estudio.

En los pacientes menores de 50 años se objetivó una tasa de RC del 58.3% en el grupo del palonosetrón y aprepitant frente al 21.1% en el grupo del granisetrón en el periodo global del estudio ( $p=0.05$ ). Asimismo, un 71.4% de las mujeres del grupo del aprepitant y palonosetrón presentaron respuestas completas, mientras que solo un 16.7% de los de la rama del granisetrón lo hicieron ( $p = 0.01$ ). En cuanto a los pacientes con historia de emesis relacionada con la quimioterapia, un 75% versus un 11.1% ( $p = 0.005$ ) presentaron RC en el grupo experimental y control respectivamente. Por último, de los que no consumían alcohol habitualmente, un 58.3% frente a un 25% presentaron RC durante los días del estudio en el grupo del aprepitant y palonosetrón y en el grupo del granisetrón respectivamente ( $p = 0.02$ ).

La figura 30 ilustra las diferencias en porcentaje de pacientes que sufrieron emesis en función del factor de riesgo durante la totalidad del periodo del estudio. La combinación aprepitant con palonosetrón mejoró la protección frente a la emesis en los subgrupos de alto riesgo de NVIQ frente al régimen estándar de granisetrón.

Figura 30: Porcentajes de respuesta completa según los factores de riesgo conocidos de desarrollo de NVIQ en cada rama del estudio.



## 7. EFECTOS SECUNDARIOS

La tabla 26 muestra los resultados en términos de efectos secundarios tanto en el grupo de palonosetrón con aprepitant como en el grupo de granisetrón. Durante el periodo de estudio los efectos secundarios fueron leves y similares en las dos ramas. No existieron diferencias en términos de toxicidad entre palonosetrón con aprepitant y el granisetrón.

El importante número de fármacos que reciben los pacientes con TPH durante el acondicionamiento y días posteriores y la complejidad de esta situación clínica hace muy difícil establecer si los efectos secundarios fueron debidos a la medicación antiemética del estudio.

### a) Clínicos

Los efectos secundarios clínicos más frecuentes durante el acondicionamiento, es decir, durante los días de administración de la profilaxis antiemética, fueron las toxicidades mucocutáneas en los dos grupos (5 pacientes en el grupo experimental frente a 8 pacientes en el grupo control), éstas consistieron sobre todo en rash cutáneo y mucositis. Sin embargo, estos efectos adversos son difíciles de atribuir exclusivamente a la profilaxis antiemética debido a la presencia de otros fármacos que pueden producir estos efectos. Por ejemplo, la alopecia, las erupciones cutáneas y la mucositis son efectos más atribuibles a los citotóxicos.

La toxicidad gastrointestinal (diarrea, estreñimiento) afectó a tres pacientes de cada rama. Estos efectos pueden asociarse tanto a aprepitant como a los antagonistas de receptor de serotonina.

El tercer efecto adverso clínico en frecuencia fue el mareo, que afectó a dos pacientes del grupo del palonosetrón con aprepitant y a tres pacientes del grupo del granisetrón. Una vez más, es difícil establecer causa-efecto con la profilaxis antiemética en el contexto de un paciente en tratamiento con múltiples fármacos. En concret, el BCNU, que está disuelto en alcohol, y el busulfán también se asocian con frecuencia a

sensación de mareo que podría ser consecuencia de la hipotensión y/o vértigo que se dan de forma muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) con este fármaco.

Un efecto clínico llamativo que probablemente sí que estuviera asociado al tratamiento en la rama del aprepitant fue el desarrollo de hipo persistente, de más de 48 horas de duración, en uno de los pacientes procediéndose a la retirada de dicho paciente del estudio. La apertura del sobre ciego certificó que el paciente estaba recibiendo aprepitant.

Este efecto adverso ha sido descrito en otros estudios relacionados con el aprepitant siendo muy poco probable la asociación con cualquiera de los demás medicamentos habitualmente empleados en el acondicionamiento de un TPH. Así, en la ficha técnica del aprepitant en un estudio controlado, que incluyó a 544 pacientes tratados con aprepitant en un primer ciclo de quimioterapia altamente emetógena, existió una incidencia del 10.8% de hipo frente a un 5.6% en el grupo tratado con antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R. Posteriormente, en varios estudios que incluyen el aprepitant (*Paul et al.*<sup>28</sup>, *J Oncol Pharm Pract*, 2010; *Abidi et al.*<sup>174</sup>, *Supp Care Canc*, 2011) se describen incidencias entre el 20-30% de hipo.

Ninguno de los efectos adversos citados que aparecieron durante el acondicionamiento fue grave (salvo el hipo, aunque éste se resolvió tras suspender el fármaco) y todos se resolvieron sin secuelas. La incidencia de efectos secundarios cutáneos, gastrointestinales, de mareo y de otros (neurológicos: cervicalgias, parestesias, alteración de la marcha) fue similar en las dos ramas.

Los procesos infecciosos son complicaciones conocidas que se producen por la situación de inmunodeficiencia por la neutropenia resultante de la aplasia medular secundaria a la quimioterapia recibida, por tanto no pueden relacionarse directamente con la administración de los fármacos antieméticos del estudio y deben interpretarse en el contexto del complejo proceso del trasplante.

Desde el inicio del acondicionamiento hasta el día 28 postTPH (28 días tras acabar la profilaxis antiemética), el porcentaje de pacientes que presentaron fiebre de origen desconocido fue discretamente superior en el grupo del palonosetrón y aprepitant (45.1% vs. 33.3%;  $p = \text{N.S.}$ ). En cambio, las infecciones con documentación clínica o microbiológica fueron superiores en el grupo del granisetrón (55.5% vs. 46.1%). Ningún paciente en el grupo del palonosetrón presentó episodios de infección grave. No obstante,

5 pacientes en el grupo de granisetron experimentaron complicaciones infecciosas severas (una IFI, un shock séptico y 3 neumonías) que llevaron al fallecimiento a 3 de estos pacientes (IFI y dos neumonías). Un paciente en el grupo del palonosetrón con aprepitant fue reingresado tras el alta por fiebre de origen desconocido.

#### **b) Alteraciones bioquímicas**

***Durante el acondicionamiento:*** Se ha descrito la posibilidad de que se eleven las enzimas hepáticas tanto con los antieméticos empleados en ambos grupos como con la QT del acondicionamiento. No obstante, no se observó un aumento en el nivel de transaminasas, medido como valores iguales o superiores a dos veces el límite superior normal, en ninguno de los dos grupos.

En el grupo palonosetrón con aprepitant un 6.9% de los pacientes presentaron elevación discreta de la bilirrubina hasta un máximo de 1.5mg/dL. Uno de los pacientes fue un autoTPH de una LMA acondicionado con BUCY y el otro fue un autoTPH de LH acondicionado con BEAM. Otro paciente del grupo del palonosetrón y aprepitant presentó una elevación transitoria de la GGT, llegando a un máximo de 386 U/L. Este paciente fue un autoTPH de una LH acondicionado con BEAM. No se observó aumento de la bilirrubina ni de GGT en el grupo del granisetron, si bien las diferencias en la incidencia con el grupo del palonosetrón y aprepitant no fueron significativas.

En cuanto a la función renal, no existieron elevaciones de la creatinina superiores a los 2mg/dL, sin embargo se registraron incrementos entre 1.3 y 2mg/dL en un 7.6% de los pacientes del grupo de granisetron frente a 0% en el grupo de palonosetrón con aprepitant ( $p=N.S.$ ).

***En el periodo postrasplante:*** No se registró aumento por encima de dos veces el límite superior normal de transaminasas, ni por encima de 1.5mg/dL de bilirrubina total ni un aumento superior a 3 veces el límite superior de la GGT en ningún paciente del grupo de palonosetrón con aprepitant frente a 2 pacientes del grupo de granisetron que presentaron ambos un aumento de transaminasas (325 y 378U/L) y uno de ellos asoció también un aumento de GGT (1289U/L).

Fue muy difícil establecer la relación causa-efecto de las alteraciones hepatobiliares analíticas con la profilaxis antiemética puesto que los quimioterápicos empleados en el acondicionamiento pueden elevar *per se* estos parámetros y debido a la complejidad inherente de la situación posTPH. Por tanto, no existe certeza de que las leves y escasas elevaciones de los parámetros hepatobiliares descritas durante el acondicionamiento se debieran solo al aprepitant y al palonosetrón o al granisetron.

En términos de deterioro de la función renal, se registró un 11.1% de elevaciones de la creatinina entre 1.3 y 2mg/dL en el grupo experimental frente a un 7.4% en el grupo control. Todos estos pacientes acabaron normalizando la función renal.

### c) Injerto

El injerto de neutrófilos se definió cuando se alcanzaron cifras superiores a  $0.5 \times 10^9$  neutrófilos/L de sangre. No existieron diferencias en el tiempo hasta el injerto de neutrófilos entre ambos grupos, presentando una media de 10.91 días en la rama del palonosetrón con aprepitant y de 11.7 días en la rama del granisetron.

El injerto de plaquetas se consideró con cifras superiores a  $20 \times 10^9$ /L sangre sin transfusiones en los 3 días previos. No se objetivaron diferencias en el tiempo hasta el injerto plaquetar, que se alcanzó en una media de 14 días en el grupo experimental y de 13.8 días en el grupo control.

**Tabla 25: Tiempo hasta el injerto de neutrófilos y plaquetas en cada rama del estudio.**

INJERTO	PALONOSETRÓN + APREPITANT	GRANISETRÓN
Injerto neutrófilos (días)	10.91± 0.7	11.7 ± 0.7
Injerto plaquetario (días)	14 ± 2.3	13.8 ±1.9

**Tabla 26: Efectos secundarios clínicos y de laboratorio durante el acondicionamiento, el día de la infusión y post-infusión de precursores hematopoyéticos.**

A) DURANTE ACONDICIONAMIENTO (con profilaxis antiemética)		
	PALONOSETRÓN + APREPITANT	GRANISETRÓN
<b>TOXICIDADES CLÍNICAS (número de pacientes)</b>	17	22
CUTÁNEA	5	8
GASTROINTESTINAL	3	3
MAREO	2	3
OTRAS	7	6
<b>TOXICIDAD HEPÁTICA (% pacientes)</b>		
GPT (x2 LSN)	0	0
Bilirrubina (>1.3 mg/dL)	6.9	0
GGT (x3 LSN)	5.6	0
<b>TOXICIDAD RENAL (% pacientes)</b>		
Creatinina >1.3 mg/dL	0	7.7
Creatinina >2mg/dL	0	0
B) DIA DE LA INFUSIÓN (DÍA 0)		
<b>% toxicidades</b>		
GPT (x2 LSN)	0	7.7
Bilirrubina (>1.3 mg/dL)	0	0
GGT (x3 LSN)	0	11.7
Creatinina >1.3 mg/dL	0	11.5
Creatinina >2mg/dL	0	0
C) DURANTE EL PERIODO POSTRASPLANTE (hasta día 28 después de fin de profilaxis antiemética)		
	PALONOSETRÓN + APREPITANT	GRANISETRÓN
<b>INFECCIONES (% pacientes)</b>		
Fiebre de origen desconocido	46.1	33.3
Infecciones documentadas clínica o microbiológicamente	46.1	55.5
<b>TOXICIDAD HEPÁTICA (%pacientes)</b>		
GPT (x2 LSN)	11.1	11.5
Bilirrubina (>1.3 mg/dL)	14.8	0
GGT (>x3 LSN)	45	20
<b>TOXICIDAD RENAL (% pacientes)</b>		
Creatinina > 1.3mg/dL	11.1	7.4
Creatinina >2mg/dL	0	0



## **8. IMPACTO DE LAS NVIQ SOBRE LA CALIDAD DE VIDA (CUESTIONARIO FLI-E)**

El impacto de las NVIQ sobre las actividades de la vida diaria es difícil de medir, especialmente en pacientes ingresados en los que el ingreso supone una notable interferencia con las actividades de la vida diaria. Muchos estudios utilizan escalas semicuantitativas de difícil reproducción. La escala más empleada es la FLI-E, que analiza de forma concreta el efecto de las náuseas y vómitos por separado sobre las actividades de la vida diaria del paciente en términos de la capacidad de disfrutar la comida, de realizar su rutina y de mantener sus relaciones familiares y sociales.

Una puntuación total para náuseas y vómitos inferior a 108mm y una puntuación individual para náuseas o vómitos inferior a 54mm en el cuestionario FLI-E suponen un impacto sobre las actividades de la vida diaria.

Basalmente, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio en cuanto a la proporción de pacientes con impacto sobre la calidad de vida. El porcentaje de pacientes que basalmente refirieron un impacto en la calidad de vida debido a las náuseas (FLI-E náuseas <54mm) fue del 39% para palonosetrón con aprepitant y del 20% para granisetron, mientras que el impacto en la calidad de vida debido a los vómitos (FLI-E vómitos <54mm) previo a la administración de QT fue del 31% para las dos ramas del estudio. Estos porcentajes son discretamente superiores a los presentados por otros estudios epidemiológicos y pueden relacionarse con el hecho de que muchos de estos pacientes habían presentado emesis en las diversas líneas de tratamiento que habían recibido anteriormente.

Una vez finalizado el periodo de acondicionamiento, un porcentaje significativamente mayor de pacientes de la rama del granisetron comparada con la del palonosetrón y aprepitant comunicaron un impacto en la calidad de vida debido a las náuseas (88% vs. 64% respectivamente) y vómitos (87% vs. 64% respectivamente,  $p=0.038$ ).

**Tabla 27: Pacientes CON impacto en la calidad de vida debido a las náuseas antes y después del acondicionamiento para las dos ramas del estudio.**

FLI-E NÁUSEAS	PRE-ACONDICIONAMIENTO	POST-ACONDICIONAMIENTO
PALONOSETRÓN + APREPITANT	39%	64%
GRANISETRÓN	20%	88%

**Tabla 28: Pacientes CON impacto en la calidad de vida debido a los vómitos antes y después del acondicionamiento para las dos ramas del estudio.**

FLI-E-VÓMITOS	PRE- ACONDICIONAMIENTO	POST- ACONDICIONAMIENTO
PALONOSETRÓN + APREPITANT	31%	64%
GRANISETRÓN	31%	87%

## **CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN**

---

## **1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CONTROL DE LAS NVIQ EN EL TPH: NECESIDAD DE NUEVAS ESTRATEGIAS.**

El TPH trata de erradicar la población tumoral mediante la administración de altas dosis de quimiorradioterapia.

Estas altas dosis de quimiorradioterapia utilizadas en el acondicionamiento del TPH se asocian con una elevada emetogenicidad. El control de las NVIQ en esta situación clínica continúa siendo una cuestión no resuelta. De hecho, las principales guías clínicas no recomiendan una pauta de actuación homogénea y reconocen las limitaciones de las diferentes pautas de profilaxis para las NVIQ en el TPH<sup>31,36</sup>.

Antes de la introducción de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, y reconociendo la dificultad en la estimación de las NVIQ de los distintos estudios por los diferentes criterios de respuesta, la tasa de emesis en un paciente dado a lo largo del acondicionamiento del trasplante era superior al 90%. Así, diversos estudios realizados durante el acondicionamiento en TPH objetivaron que los pacientes, durante este periodo, presentaban un 52.6% de los días sin emesis y un 44,1% de los días sin náuseas con clorpromazina<sup>142</sup>. Las tasas de ausencia de emesis con proclorperazina eran únicamente del 10%, 63%, 48%, 25% en los días 1-4 respectivamente del acondicionamiento<sup>118</sup>; y del 37% con metoclopramida<sup>144</sup> a lo largo de todo el acondicionamiento (ver tabla 13).

Más aún el número de episodios de emesis durante cada día del acondicionamiento se acercaba a la decena, con el consecuente efecto deletéreo sobre la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, y extensible a todos los pacientes oncológicos, las NVIQ constituían una de las principales preocupaciones de estos pacientes<sup>192,74</sup>.

En un intento de mejorar las NVIQ, se utilizaron diversas estrategias como la asociación de antidopaminérgicos, y/o la adición de antihistamínicos, ansiolíticos y otras terapéuticas. Estas estrategias no consiguieron mejorar los resultados significativamente. En el estudio de *Yen et al.*<sup>193</sup>, la combinación de metoclopramida con diazepam/lorazepam y con dexametasona consiguió un control total (ausencia de emesis) en únicamente el 6.5% y el 12.9% de los pacientes. *Mehta et al.*<sup>194</sup>, en una población

pediátrica, objetivaron que la combinación del antidopaminérgico perfenazina y el antihistamínico difenhidramina no consiguió ningún caso de control emético mayor (<2 episodios eméticos) durante el acondicionamiento.

La aparición de los antagonistas de serotonina mejoró notablemente el devenir de las NVIQ en el TPH. Con esta profilaxis se logró evitar la emesis hasta en el 30-40% de los pacientes. En línea con el mecanismo de acción de estos fármacos mejoró notablemente el control de la emesis aguda, la producida en las primeras 24 horas desde la administración de la QT y mediada fundamentalmente por la serotonina. Se consiguió además disminuir el número de episodios de emesis diarios, aunque para muchos estudios la existencia de 1-2 episodios de emesis conllevaba un importante efecto adverso sobre la calidad de vida<sup>195</sup>. La tasa de control de emesis continuó siendo deficitaria en el periodo demorado cuya fisiopatología depende fundamentalmente de la neuroestimulación producida por la sustancia P.

En este sentido, en uno de los estudios observacionales que incluyeron mayor número de pacientes, y que fue además realizada en nuestro medio, *López Jiménez et al.*<sup>21</sup> describieron una tasa de emesis del 31% en el periodo agudo en pacientes sometidos a TPH con profilaxis antiemética con 5-HT<sub>3</sub>-R (fundamentalmente ondansetrón), mientras que en los días sucesivos ésta ascendió a un 79%. Un 31% de los pacientes trasplantados necesitaron medicación de rescate: ésta consistió de antidopaminérgicos en un 85.8% a los que se asociaron antihistamínicos en un 47.7% de los pacientes, antiserotoninérgicos en un 10.2% y esteroides en un 3.8%. A pesar de ello, sólo un 10% de los pacientes trasplantados rescatados con estos fármacos dejaron de presentar episodios eméticos, lo que corrobora la baja eficacia del tratamiento de rescate y la necesidad de incidir en estrategias de prevención.

Los ensayos clínicos demostraron este mismo patrón con otros antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R con tasas de emesis agudas en torno al 50% incrementándose en días posteriores hasta el 87%<sup>22</sup> y con mal control de la emesis de brecha.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: LA BÚSQUEDA DE NUEVAS PAUTAS DE PROFILAXIS PARA EL CONTROL DE LAS NVIQ DEL TPH.**

La introducción de antiserotoninérgicos, como se ha comentado, ha mejorado el control de la emesis en la fase aguda (primer día del acondicionamiento) de modo notable. Aún así, en los diferentes estudios, este control es del 60-80% lo que significa que alrededor de dos de cada cinco pacientes continúan con emesis en el primer día del acondicionamiento (ver tabla 11 y 13). Aún teniendo esto en mente, es importante reconocer que las dos principales cuestiones no resueltas en relación con las NVIQ del acondicionamiento son la emesis más allá del primer día, el número de episodios de emesis cada día y el control de las náuseas.

La reciente aparición de la nueva generación de antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R (palonosetrón) y de los antagonistas del receptor NK-1 (aprepitant, fosaprepitant) ha abierto camino a nuevas estrategias en el control de las NVIQ en el TPH.

Palonosetrón presenta una serie de ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas con respecto a los demás antiserotoninérgicos. La vida media del palonosetrón es de 40 horas mientras que las de otros antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R están entre las 5-12 horas. Palonosetrón posee una alta afinidad por el receptor 5-HT<sub>3</sub> y actúa como antagonista alostérico con cooperatividad positiva de dicho receptor, mientras que el granisetron y el ondansetrón son antagonistas competitivos del receptor. Así, la unión del palonosetrón al receptor produce un cambio conformacional de éste que facilita la unión de otra molécula de palonosetrón y dificulta la unión de la serotonina; en cambio, los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos poseen una cinética de unión simple bimolecular. Además, el palonosetrón induce la internalización de receptores de 5-HT<sub>3</sub>, que tardarían más en reincorporarse a la superficie celular. Recientemente se ha descrito la capacidad de intercomunicación entre los receptores 5-HT<sub>3</sub>-R y NK-1 de tal manera que la unión de palonosetrón con el 5-HT<sub>3</sub>-R inhibe la respuesta que se produce al unirse la sustancia P al receptor NK-1<sup>113</sup>.

Posiblemente debido a estas peculiaridades farmacológicas el palonosetrón demostró ser más eficaz que los antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R de primera generación en la

prevención tanto de las NVIQ aguda como demorada en esquemas con QT altamente y moderadamente emetógenas fuera del campo del TPH<sup>196,197</sup>.

En un estudio fase III aleatorizado y doble ciego<sup>124</sup> de la profilaxis de las NVIQ en pacientes con diversas neoplasias (mama, ovario, pulmón, LH) que recibieron QT altamente emetógena (cisplatino  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida  $>1500$  mg/m<sup>2</sup>, carmustina  $>250$  mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina or mecloretamina) se demostró la no inferioridad de palonosetrón con respecto ondansetrón. En este estudio se obtuvieron datos sugestivos de superioridad del palonosetrón con respecto ondansetrón al conseguir tasas de respuesta completa (ausencia de emesis y de medicación de rescate) más elevadas tanto en el periodo agudo como demorado como el global (palonosetrón 0.25mg +/- dexametasona 20mg versus ondansetrón 32 mg +/- dexametasona 20 mg: periodo agudo, 64.7% versus 55.8%; periodo demorado, 42.0% versus 28.6%; p = 0.021; periodo global, 40.7% versus 25.2%; p = 0.005). Aproximadamente un 66% de los pacientes de cada rama recibieron la dosis profiláctica con dexametasona, lo que refleja que el tratamiento con esteroides es realizado de modo incompleto en algunos estudios.

Saito *et al.*<sup>119</sup> llevaron a cabo un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico en el que compararon palonosetrón a dosis de 0.75 mg i.v. con granisetrón 40 µg/kg i.v., ambos combinados con dexametasona 16 mg i.v. en pacientes que recibieron cisplatino o antraciclinas con ciclofosfamida como QT. Las respuestas completas fueron similares en las primeras 24 horas (75.3% versus 73.3%, respectively) pero significativamente superiores a favor del palonosetrón tanto en el periodo demorado (día 2-5), enfrentando un 56.8% a un 44.5% de RC, como en el periodo global (día 1 al 5), con un 51.5% frente a un 40.4% de RC.

Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad del receptor NK-1. El aprepitant es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para unirse a los mencionados receptores a nivel central evitando así la unión de la proemética sustancia P liberada durante el tratamiento con citotóxicos. Fosaprepitant es el profármaco de aprepitant y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant<sup>150</sup>.

El aprepitant en estudios iniciales con cisplatino demostró mejorar el control de la emesis diferida tanto en combinación con un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R y dexametasona<sup>198</sup>, como con dexametasona solo<sup>199</sup>.

En tres estudios controlados, randomizados, doble ciego, en pacientes sometidos a QT altamente emetógena, que compararon la asociación de aprepitant (125 mg día 1, 80mg cada día los días 2 y 3 o del día 2 al 5) con ondansetrón y dexametasona frente a placebo con ondansetrón y dexametasona, se obtuvieron respuestas completas (ausencia de emesis y de medicación de rescate) globales significativamente mayores en la rama del aprepitant (63-73% versus 43-52%,  $p < 0.01$ )<sup>200</sup>.

En un estudio<sup>201</sup> que comparó aprepitant con dexametasona frente a ondansetrón con dexametasona como profilaxis antiemética en pacientes sometidos a cisplatino a altas dosis, las respuestas completas (no emesis ni medicación de rescate) fueron mayores en la rama del aprepitant de forma global (72% versus 61%;  $p = 0.003$ ), en la fase aguda (día 1; 88% versus 79%;  $p = 0.005$ ) y en la demorada (días 2-5; 74% versus 63%;  $p = 0.004$ ).

Debido a la aparición de estos nuevos fármacos de distinto mecanismo de acción antiemético y la aún necesaria mejora de las tasas de control de las NVIQ/R en el TPH, sobre todo en el periodo demorado, surgió el propósito de diseño de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico que permitiera demostrar con mayor objetividad la mayor eficacia de un régimen profiláctico antiemético compuesto por palonosetrón y aprepitant frente a un régimen estándar constituido por granisetron durante el acondicionamiento del TPH.

Existen publicaciones que exponen resultados en TPH con estos nuevos fármacos, sin embargo, la experiencia es escasa y se ha obtenido en su mayoría de estudios no randomizados ni ciegos y con un número reducido de pacientes. Por tanto, realizamos este diseño para verificar la eficacia de esta nueva pauta antiemética frente la estándar.

A pesar de que en un metaanálisis<sup>111</sup> los corticoides mostraron ser efectivos tanto en la emesis aguda como la demorada y de que la dexametasona es recomendada por las principales guías<sup>36</sup> como parte de la profilaxis antiemética de la QT altamente emetógena, en nuestro estudio obviamos el empleo de corticoides por sus potenciales efectos adversos en el paciente trasplantado. En primer lugar, hay datos de que el uso de



dosis elevadas de esteroides en trasplantados puede asociarse a aumento de infecciones bacterianas y micóticas<sup>185</sup>. En segundo lugar, algunos autores han señalado el posible riesgo de que aumente la incidencia de la enfermedad injerto-contra-huésped crónica<sup>184</sup>. Nuestro estudio permitió valorar la eficacia de una combinación antiemética exenta de corticoides, sin los posibles efectos adversos de la administración prologada de éstos.

Como limitación cabe destacar que con el diseño de nuestro estudio no podremos establecer si el beneficio obtenido se debe a aprepitant o a palonosetrón o a la combinación de ambos. Las razones que nos llevaron a optar por la metodología descrita fueron la imposibilidad de obtener un número suficiente de pacientes para realizar un estudio que comparase las cuatro ramas (control, aprepitant + palonosetrón, aprepitant, palonosetrón) y la necesidad de mejorar las tasas de control de emesis en el TPH buscando la máxima eficacia antiemética ya que las tasas de emesis en el TPH son cercanas al 100% en algunos acondicionamientos.

### **3. PARTICULARIDADES CLÍNICAS DEL TPH RELEVANTES EN EL ESTUDIO DE LAS NVIQ/R**

A la hora de interpretar los resultados de los estudios de NVIQ en el TPH hay que tener en cuenta varias circunstancias inherentes al procedimiento que se reconocen en diferentes guías<sup>36</sup> y se explican en distintas recomendaciones<sup>31</sup>.

#### **A) TIPO DE PACIENTES: EXPOSICIÓN PREVIA A QT**

Una proporción considerable de los pacientes sometidos a TPH no son *naïve*, es decir, han sido expuestos con anterioridad a los efectos de la QT y/o RT con el consiguiente riesgo de desarrollar NVA.

En el estudio de *López Jiménez et al.*<sup>21</sup> se observó un 8% de pacientes con emesis anticipatoria en los receptores de trasplante hematopoyético. Por ello, en nuestro estudio se evaluaron las náuseas y los vómitos basales, antes de comenzar con la QT, para evaluar con mayor fiabilidad las NVIQ/R. Se objetivaron un 14.4% y 15.3% de pacientes con náuseas anticipatorias (EAV 5-25mm) en la rama del granisetrón y la rama del palonosetrón y aprepitant respectivamente, antes de comenzar el acondicionamiento. No

obstante, ningún paciente presentó náuseas significativas ni vómitos previos a la administración de la QT.

## **B) IMPORTANCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ACONDICIONAMIENTO**

### *a) Quimioterapia a dosis elevadas*

El estudio de las NVIQ en el TPH debe separarse del estudio de las NVIQ en el tratamiento de las neoplasias por el diferente riesgo emético de ambas situaciones<sup>20,180</sup>. De hecho, la escala más utilizada a la hora de evaluar el potencial emetogénico de una quimioterapia, la escala modificada de Hesketh, sólo tiene en cuenta quimioterapias intravenosas a altas dosis en monoterapia. En anteriores modelos de esta escala se realizaba una aproximación matemática para la combinación de quimioterapias, hecho habitual en el trasplante<sup>202</sup>, pero el empirismo de esta aproximación ha hecho que la gradación de las diferentes quimioterapias en combinación haya sido abandonada en las últimas versiones.

Más aún, la gradación del potencial emetogénico de los quimioterápicos no contempla las dosis elevadas utilizadas en el TPH. Por ejemplo, el busulfán está clasificado como de potencial emetogénico bajo a las dosis habituales (2-4 mg al día). Sin embargo, los diferentes estudios del TPH utilizan el busulfán a dosis 100 veces superiores. En consonancia con esto, el empleo de busulfán en el TPH se asocia con tasas de emesis muy elevadas<sup>203</sup>. Más aún, no existe ningún sistema de clasificación de la emetogenicidad de la quimioterapia que contemple la administración a altas dosis de distintas quimioterapias en combinación y múltiples días como sucede en el TPH.

Sirvan como ejemplo dos estudios de NVIQ en pacientes con LMA. Los pacientes con LMA reciben quimioterapia de muy alto poder emetogénico, durante varios días y en combinación. Sin embargo, las tasa de respuesta completa fue del 46.8% en el estudio de López Jiménez (profilaxis antiemética con ondansetrón fundamentalmente) y de 31% (palonosetrón diario) y del 35% (palonosetrón días alternos) en el estudio de Mattiuzzi<sup>204</sup> recibiendo los pacientes QT clasificada como de grados 3 y 4.

A pesar de emplear QT de gradación similar a la del TPH, las tasas de control en LMA son más elevadas que en el TPH. El TPH supone una situación especial de administración de quimioterapia puesto que se emplean altas dosis de citotóxicos, suelen

emplearse distintos quimioterápicos en un mismo acondicionamiento y el mismo suele durar múltiples días. Todos los regímenes de acondicionamiento incluidos en nuestro estudio involucraron al menos un citotóxico clasificado como de alta emetogenicidad en la escala de Hesketh (BEAM: BCNU  $>250$  mg/m<sup>2</sup>; BuCy: ciclofosfamida  $>1500$  mg/m<sup>2</sup>). En consonancia con estas afirmaciones, en el estudio de *López Jiménez et al.*<sup>21</sup> el factor de riesgo más importante para desarrollar NVIQ en una población constituida por leucemias agudas, auto y aloTPH fue ser receptor de trasplante hematopoyético (20% de RC en TPH frente 47% de RC en leucemias agudas). Así pues, la emesis es más importante en el TPH en relación a otras situaciones clínicas, aún con QT de igual potencial emetógeno según la escala de Hesketh.

#### *b) Importancia de los fármacos utilizados y la duración de los esquemas de acondicionamiento*

En el TPH el tipo de quimioterapia de acondicionamiento empleada está estrechamente relacionado con la enfermedad hematológica de base. En nuestro estudio los pacientes padecieron LNH en un 52%, LH en un 25%, LMA en un 12% y LLA en un 6% (sólo tres pacientes no se incluyeron en ninguna de estas categorías) y de forma consecuente al diagnóstico hematológico, el esquema de acondicionamiento más empleado en nuestro estudio fue BEAM seguido de BuCy. De igual manera, la mayoría de los estudios publicados para estudiar la emesis en el TPH incluyeron regímenes de acondicionamiento compuestos de quimioterapias citotóxicas a altas dosis y en general en combinaciones de varios días de duración (ver tablas 15, 16, 17). A excepción del estudio de *Giralt et al.*<sup>18</sup>, los estudios que incluyeron más pacientes de forma prospectiva fueron los que presentaron una mayor diversidad de diagnósticos y de esquemas de acondicionamiento, aproximándose más así a la práctica diaria real de un centro de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Ahora bien, no todos estos esquemas de acondicionamiento tienen igual poder emetógeno. En el estudio de *López Jiménez y cols.*<sup>21</sup> la probabilidad de permanecer sin emesis en TPH fue del 34% con BEAM, 21% con CBV, 17% con Bu y 7% con BuCy. Al igual que en otros estudios, la radioterapia corporal total fue el esquema de acondicionamiento que se asoció con una mayor emetogenicidad.

*Tendas et al.*<sup>35</sup> señalaron un régimen relativamente frecuente de acondicionamiento en monoterapia y de un solo día: el MEL200 empleado en el autoTPH del MM. Este tipo de acondicionamiento presenta como peculiaridades: 1) su corta duración (suele ser una dosis única o dos dosis en días consecutivos); 2) su relativo menor poder emetógeno, cifrándose entre 0%<sup>176</sup> y 5%<sup>17</sup> los pacientes con emesis en el periodo agudo. Por estos motivos, y pese a que el TPH en pacientes con mieloma es el más frecuente (según datos de la ONT de 2011 con un total de 725 trasplantados) y a que el MEL200 es el esquema de acondicionamiento más frecuentemente utilizado en mieloma<sup>205</sup>, no se incluyeron los pacientes que recibieron este acondicionamiento en el estudio.

### *c) Solapamiento de fases aguda y demorada*

Un aspecto fundamental en el estudio realizado sobre las NVIQ en el TPH es definir los periodos de estudio dada la distinta fisiopatología (dependiente de 5-HT<sub>3</sub> o de sustancia P) y el diferente mecanismo de acción de los fármacos que se emplean.

Siguiendo el modelo bifásico de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetógena<sup>8-10</sup>, se definieron dos periodos: la fase aguda, las NVIQ en las primeras 24 horas, de mecanismo esencialmente serotoninérgico; la fase demorada, a partir de las 24 horas desde la administración de la quimioterapia, producida sobre todo por la estimulación de los receptores NK-1. El periodo agudo incluyó efectivamente las primeras 24 horas tras el inicio de la primera dosis de quimioterapia y el demorado se extendió desde las 24 horas tras el inicio del acondicionamiento hasta 24 horas después de la última administración de quimioterapia (6<sup>o</sup> ó 7<sup>o</sup> día en función del esquema de acondicionamiento). Esta división fisiopatológica se correlaciona también con una separación clínica presente desde la aparición de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R, y es que en la actualidad existe un evidente mayor control de las NVIQ en el periodo agudo que en el demorado con estos fármacos.

Así pues, no debemos olvidar que las QT de varios días de duración pueden provocar solapamiento de la fase aguda de un fármaco con la demorada de otro, dificultando aún más la evaluación y el manejo de las NVIQ, por lo que también se consideró importante establecer y estudiar los eventos en el periodo global que se

extendió desde el inicio del acondicionamiento hasta 24 horas después de finalizado el mismo.

#### d) Radioterapia

Las náuseas y los vómitos inducidos por radioterapia se manifiestan de forma aguda en más del 90% de los pacientes que reciben irradiación corporal total como parte del acondicionamiento en el TPH según la MASCC/ESMO<sup>39</sup>. La guía de antieméticos de la ASCO<sup>36</sup> de 2011 clasificó la ICT como de alto riesgo para el desarrollo de emesis. El elevado potencial emetógeno de la ICT se ha comprobado en estudios en TPH.

*López Jiménez et al.*<sup>21</sup> describieron una probabilidad de desarrollo de emesis del 93% a lo largo del acondicionamiento con Cy-ICT, mientras que CBV (que contiene también ciclofosfamida a altas dosis) presentó una probabilidad de tan solo el 21%. El acondicionamiento con Cy-ICT fue el de mayor potencial emetógeno de todos los estudiados. Por esta razón, en el estudio que ocupa el presente trabajo, se decidió estratificar los pacientes en función de que recibieran o no recibieran ICT. Si bien luego, por motivos logísticos inherentes a las dificultades de la administración de ICT, sólo un paciente recibió RT en el acondicionamiento.

### C) IMPORTANCIA DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y LAS MEDIDAS DE VALORACIÓN DE EFICACIA

#### a) Factores de confusión

Dentro de los factores de confusión más reconocidos y comentados por *Einhorn et al.*<sup>206</sup>, *Tendas et al.*<sup>35</sup>, *Schwartzberg et al.*<sup>34</sup> se encontraron: el empleo de antibióticos profilácticos, la irradiación corporal total, la criopreservación con DMSO y la liberación de citoquinas debida a la infusión de células no viables, el aislamiento en habitáculos con aire filtrado, la premedicación corticoidea de hemoderivados en algunos pacientes y los analgésicos opiáceos empleados en el tratamiento de la mucositis. Al igual que lo hicieron *Tendas et al.*, consideramos que el desarrollo de la mucositis se produciría fundamentalmente en el postrasplante durante la etapa de neutropenia y que por tanto no afectaría nuestros resultados. Efectivamente, sólo un paciente desarrolló mucositis durante el periodo de acondicionamiento en nuestro estudio, se trató de una mujer con un LNH que recibió acondicionamiento con BuCy.

En el diseño del estudio se intentaron evitar factores de confusión excluyendo a aquellos pacientes que en el momento de la inclusión presentaron alteraciones, tratamientos o conductas que pudieran afectar el resultado de las variables de medición del estudio.

Así, no formaron parte del estudio aquellos pacientes con afecciones que pudieran producir náuseas o vómitos como síntomas: infección activa o enfermedad metabólica descompensada o alteraciones significativas de la función hepática y renal. Tampoco se incluyeron aquellos pacientes que estuvieran en tratamiento con sustancias cuya farmacodinamia colaborara en disminuir la aparición de las NVIQ como otros antieméticos o las benzodiazepinas; o a la inversa, propiciasen la aparición de náuseas como los opiáceos. También se obviaron los pacientes en tratamiento con sustancias inhibitoras o sustratos del CYP3A4 que pudieran afectar a la farmacocinética de los antieméticos del estudio<sup>207</sup>.

En las tablas 14, 15 y 16 se puede apreciar que la mayoría de los estudios incluyeron el periodo postrasplante, desde el inicio del acondicionamiento hasta el día +3 ó +5-7 post-infusión de progenitores hematopoyéticos. Al centrar nuestro estudio en los días de acondicionamiento y no incluir el día de la infusión ni el periodo inmediatamente postrasplante no sólo obviamos el problema del empleo de los opiáceos en la mucositis, sino que también eludimos las náuseas y vómitos inducidos por el DMSO y las citoquinas en los autoTPH (93.6% de los pacientes de nuestro estudio); evitamos la influencia del metotrexate empleado como profilaxis de EICH en los alotrasplantes; y, eludimos los síntomas derivados de EICH agudo gastrointestinal proximal (que puede llegar a aparecer hasta en el día +5) y náuseas secundarias a complicaciones potenciales como a sepsis y otros cuadros de origen endotelial (SOS).

#### *b) Criterios de valoración de eficacia*

Los estudios de NVIQ en el TPH han incluido distintos criterios de respuesta para medir la eficacia de los antieméticos empleados, lo que dificulta aún más la comparación entre estudios.

A lo largo de los años en los distintos estudios sobre NVIQ en el TPH han surgido distintas definiciones de eficacia antiemética según el estudio. Es importante reseñar que la mera existencia de unos pocos episodios de emesis diarios tiene un importante impacto

sobre la calidad de vida de estos pacientes. Por ello, en la mayoría de los recientes ensayos de profilaxis antiemética en pacientes sometidos a QT tiende a considerarse la respuesta completa como la ausencia de vómitos y de empleo de medicación de rescate. Los principales estudios de registro de los antieméticos emplean esta definición de respuesta completa<sup>208</sup>.

Existen definiciones de RC menos estrictas que la nuestra, pese al deletéreo impacto de tan solo un episodio de emesis en el paciente. *Pielichowski et al.*<sup>23,181</sup> consideraron que la profilaxis antiemética era de alta eficacia si los pacientes presentan 1-2 episodios de emesis sin náuseas en el periodo analizado ó la ausencia de emesis con náuseas ausentes, leves o moderadas (definidas en función del grado de compromiso de la actividad diaria y de acuerdo con una escala de Likert). Los criterios utilizados por *Fox-Geiman et al.*<sup>151</sup> también están en esta línea definiéndose la eficacia mayor como la suma de la respuesta completa (pacientes sin emesis, sin necesidad de medicación de rescate y con náuseas leves o ausentes) y de la respuesta mayor (1 episodios de emesis o náuseas moderadas con o sin empleo de medicación antiemética de rescate). *Paul et al.*<sup>28</sup> definió la respuesta completa emética igual que la respuesta completa de *Fox-Geiman et al.*

En el estudio que realizamos en el presente trabajo seguimos la definición de respuesta completa que emplearon *López Jiménez et al.*<sup>1</sup>, *Musso et al.*<sup>17</sup> y *Giralt et al.*<sup>18</sup> entre otros y que es la que con mayor frecuencia se utiliza en los ensayos clínicos de antiemesis fuera del TPH, definiéndose la respuesta completa como la ausencia de emesis y de antieméticos de rescate durante el periodo del estudio. Esta definición además fue la empleada en los estudios de registro con aprepitant y palonosetrón fuera del contexto del TPH.

Las náuseas se valoraron de forma similar en nuestro estudio y en los principales estudios de NVIQ en el TPH: con una escala Likert o una escala analógica visual siendo los extremos máxima náusea y ausencia de náuseas.

#### **4. EFICACIA DE LAS PAUTAS DE ANTIEMÉTICOS EN TPH**

##### **A) EFICACIA DE PALONOSETRÓN Y APREPITANT EN RELACIÓN A GRANISETRÓN**

Como hemos comentado, la respuesta completa se definió en nuestro estudio como la ausencia de emesis y de necesidad de medicación de rescate para tratar las náuseas y la emesis de brecha. Se evaluaron 5-6 días en la respuesta completa porque durante esos días todos los pacientes recibieron QT de acondicionamiento.

Los pacientes que recibieron palonosetrón y aprepitant presentaron un 61.5% de respuestas completas frente a sólo un 28.6% de la rama del granisetron en el periodo total del estudio (0 horas hasta 120 horas después del inicio de la quimioterapia).

En el periodo agudo la combinación antiemética alcanzó un 92.3% de respuestas completas frente a un 67.9% con el régimen estándar. Asimismo, en el periodo demorado se objetivó una diferencia notable entre las dos ramas: 61.5% la rama del palonosetrón y aprepitant frente a un 28.6% la rama del granisetron (ver figura 18). Las diferencias entre las dos ramas en los tres periodos de tiempo fueron estadísticamente significativas para el periodo agudo ( $p= 0.04$ ), el demorado ( $p= 0.02$ ) y el global ( $p= 0.01$ ).

##### **B) COMPARACIÓN DE RC ENTRE NUESTROS RESULTADOS Y OTROS ESTUDIOS DE PROFILAXIS ANTIEMÉTICA EN TPH**

###### *a) Antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos*

En el estudio AMENO-1, estudio observacional en el que se evaluó mayoritariamente la profilaxis de las NVIQ en el TPH con setrones +/- antidopaminérgicos, se registraron un 19% de respuestas completas en el periodo global del estudio en los pacientes acondicionados (con BEAM o Bu-Cy fundamentalmente) y sometidos a TPH ( $n= 100$ ) tras realizar un régimen profiláctico con ondansetrón con/sin antidopaminérgicos (aunque la adición de estos fármacos no mejoró los resultados). En la fase aguda las respuestas completas alcanzaron un 69%, sin embargo en el periodo demorado disminuyeron a un 21%. Aunque estos porcentajes fueron inferiores a la experiencia de



otros estudios en TPH con antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos<sup>22,209</sup> hay que tener en cuenta que algunos de estos pacientes presentaron patología de SNC y que un 26% recibieron ICT. No obstante, se hizo evidente la necesidad de desarrollar una estrategia antiemética más eficaz. Los resultados obtenidos en el grupo control de nuestro estudio, que empleó granisetron en vez de ondansetrón, fueron muy parecidos a los del estudio observacional con AMENO-1 ya que se alcanzaron tasas de RC del 67.9% en la fase aguda y de 28.6% en la fase demorada.

Diversos estudios publicados con distintos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos han presentado resultados heterogéneos, como lo fueron también sus definiciones de eficacia, en algunos casos con porcentajes discretamente superiores a los nuestros pero con criterios de respuesta menos estrictos que los empleados en nuestro estudio. Todos ellos muestran un mal control de la emesis en el TPH.

Así, en términos de respuestas globales, *Frakes et al.*<sup>135</sup> registraron respuestas completas (sin emesis) en un 53% de los pacientes en un estudio prospectivo y no comparativo en el que los pacientes recibieron granisetron (2mg/día v.o.), dexametasona (4mg v.o. cada 6 horas) y procloroperazina (10mg cada 6 horas v.o.) durante el acondicionamiento y hasta 24 horas después de la última dosis de QT; *Ballen et al.*<sup>26</sup>, en un estudio prospectivo no comparativo unicéntrico, objetivaron un 20% de respuestas completas (definidas como ausencia de emesis) con ondansetrón (1mg/hora infusión intravenosa continua) o granisetron (2mg) y dexametasona (10mg cada 12 horas) administrados cada día del acondicionamiento hasta 24 horas después de la última dosis de QT. Por su parte, *Matsuoka et al.*<sup>210</sup> comparó la eficacia del granisetron en monoterapia (40µg/Kg, dos veces al día durante acondicionamiento) frente a la combinación con corticoides (dexametasona 4 mg i.v. cada día durante el acondicionamiento) en pacientes sometidos a TPH encontrando respuestas completas eméticas (sin emesis) del 92% frente a un 72% en el periodo agudo (p=0.06) y del 38.8% frente a un 29.9% (p=0.1) en el periodo demorado para granisetron y dexametasona versus granisetron respectivamente.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio parecen superiores, fundamentalmente en el periodo demorado, a la profilaxis únicamente con antagonistas del 5-HT<sub>3</sub>-R con/sin dexametasona.

#### b) Palonosetrón

Un metaanálisis<sup>211</sup> que incluyó cinco estudios con un total de 2057 pacientes sometidos a QT altamente emetógena fuera del TPH comparó el palonosetrón con ondansetrón, granisetron y dolasetron. Los pacientes con palosetrón presentaron menos náuseas y vómitos tanto en el periodo agudo como demorado independientemente del empleo de corticoides, aunque estos se utilizaron sólo en dos de los estudios incluidos en el análisis.

En el TPH, las tasas de RC global con palonosetrón en la literatura se sitúan entre el 30-80% según los estudios. Este amplio rango está ligado a diferencias en la metodología de los trabajos, sin poderse descartar ciertos sesgos del investigador a la hora de evaluar las respuestas (dependiendo de la definición de las mismas), especialmente en lo que a náuseas se refiere ya que algunos de los estudios de TPH son no ciegos.

En un estudio prospectivo, no comparativo efectuado en un solo centro, *Musso et al.*<sup>17</sup> describieron una respuesta completa (sin emesis ni medicación de rescate) del 36% en 134 pacientes durante al acondicionamiento hasta el día +5 de un autoTPH realizado por distintas enfermedades hematológicas (en orden de frecuencia LNH>MM>LMA>LH). Los esquemas de acondicionamiento más empleados en orden decreciente fueron MEL-140/200, BEAM, FEAM, Ida/AraC. La profilaxis antiemética consistió en una sola dosis de palonosetrón el primer día de acondicionamiento acompañado de 8mg de dexametasona seguido de 4mg de dexametasona en días alternos durante el acondicionamiento. Un 64% de los pacientes padecieron emesis de brecha. El palonosetrón logró rescatar respectivamente a un 45% y un 50% de los pacientes que presentaron emesis de brecha 48 horas y 72 horas después de la primera administración del mismo.

*Assanelli et al.*<sup>142</sup> realizaron un estudio prospectivo, no comparativo en el que se incluyeron 63 pacientes sometidos a autoTPH (acondicionados con MEL-AD +/- mitoxantrone) o a aloTPH (regímenes basados en treosulfán), a los que se les

administraron dos dosis de palonosetrón (en el primer y cuarto día del acondicionamiento) junto a dexametasona (4mg cada 12horas), y que sólo abarcó los días de acondicionamiento (cinco días), aproximándose así más a las condiciones de nuestro estudio. La cuarta parte de los pacientes trasplantados recibieron un acondicionamiento basado en melfalán que, como ya se ha discutido, pudiera tener un menor potencial emetogénico.

Un 68% del total de los pacientes alcanzaron respuesta completa (no emesis ni medicación de rescate) de forma global, es decir en el periodo entre las 0 y las 120 horas; un 93% de los pacientes consiguieron respuestas completas en la fase aguda y un 87% en la fase demorada. No obstante, se debe tener en cuenta que este estudio incluyó también tratamientos de inducción y consolidación de leucemia aguda, constituyendo éstos una tercera parte de la población total (n=100) y que el riesgo de emesis en estos pacientes es menor que en los sometidos a acondicionamiento de TPH (tal y como se comentó previamente).

*Marcacci et al.*<sup>212</sup> realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo en el que se comparó una sola dosis de palonosetrón de 0.25 mg i.v. con dos dosis de palonosetrón en los días 1 y 3 (ambas ramas combinadas con 8mg de dexametasona i.v. en el primer día) en 60 pacientes (29 linfomas, 24 mielomas, 5 sarcomas, 1 LMA, 1 carcinoma de mama) sometidos a acondicionamiento (BEAM, MEL-AD, MitoMel, ThioEpiCTX) con posterior autoTPH. Aunque la mitad de los pacientes recibieron acondicionamientos de menor intensidad emetogénica que en nuestro estudio, la definición de RC y el periodo de estudio fueron similares a los de nuestro trabajo. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas; las respuestas completas en el periodo agudo alcanzaron el 98% en ambos grupos, mientras que en el periodo demorado hubo una tendencia hacia la significación ya que la dosis única de palonosetrón obtuvo un 53% de RC frente a un 77% en la rama de dos dosis (p=0.058).

Éstas tasas de RC son similares a las que obtuvimos en nuestro estudio (92% en el periodo agudo, 61% en el periodo demorado; figura 18). No obstante, se debe considerar que un porcentaje significativo de los pacientes recibieron monoterapia con MEL-AD como acondicionamiento (un único día de QT) y que cerca de la mitad de los pacientes recibieron QT menos emetógenas, mientras que los pacientes en nuestro

estudio recibieron todos QT de mayor potencial emetógeno como parte de su acondicionamiento. Además, en nuestro estudio no se utilizaron esteroides, si bien la pauta de una dosis única de dexametasona no es la habitualmente utilizada por los equipos que asocian esteroides en la prevención de la emesis<sup>31,36</sup>. A la vista de estos estudios parece que puede concluirse que es necesaria una dosis 0.25mg de palonosetrón cada 48-72 horas en correlación con la farmacocinética de esta medicación.

*Giralt et al.*<sup>18</sup> en su estudio prospectivo, multicéntrico y comparativo sobre tres dosis de palonosetrón distintas asociadas a 20mg de dexametasona i.v. (días -2 y -1) en 73 pacientes con MM acondicionados con melfalan (100mg/m<sup>2</sup> x 2 días) y sometidos a autoTPH describieron tasas de respuesta completa (entendiendo éstas como la ausencia de emesis y de medicación de rescate) global del 8.3% (1 dosis de palonosetrón 0.25 mg i.v. día -2), del 20.8% (2 dosis de palonosetrón 0.25 mg i.v. en día -2 y día -1) y del 20% (3 dosis de palonosetrón en día -2, -1 y 0).

Estas tasas de respuesta completa fueron bastante inferiores a las descritas en nuestro estudio, quizás la razón radique en el diferente periodo de estudio: en el estudio de *Giralt et al.* éste se extendió del día -2 al +4, mientras que nuestro estudio se limitó a los días del acondicionamiento. De hecho, en los días +1 a +3 se registraron los porcentajes más altos de pacientes con emesis para las tres dosis de palonosetrón posiblemente en relación con los ya comentados factores de confusión propios de este periodo. Observando los días -2 a 0, que fueron los días de acondicionamiento, las tasas de RC (no emesis ni mediación de rescate) medias para el grupo de tres dosis de palonosetrón fueron similares a las de nuestro estudio, aunque nosotros empleamos palonosetrón a días alternos y no a diario basándonos en la semivida prolongada del fármaco. *Giralt et al.* registraron un 96% de RC en el primer día de acondicionamiento, un 72% en el segundo día y un 60% en el día 0.

Los resultados de estos estudios junto con los de nuestro estudio ponen de relieve aspectos importantes en cuanto al palonosetrón en el TPH: 1) Parece que una dosis de palonosetrón no es suficiente para mejorar las tasas de emesis demorada, especialmente en acondicionamientos de varios días de duración, ya que las tasas de respuestas son mayores con 2-3 dosis de palonosetrón y éste sigue rescatando a un porcentaje importante de los pacientes que presentaron emesis de brecha y sólo recibieron una dosis

de palonosetrón; 2) Una pauta en consonancia con la vida media del palonosetrón podría ser más efectiva que una administración diaria o única: cada 48-72 horas; 3) La inclusión del día de la infusión y el periodo post-infusión, aunque tiene la ventaja de prolongar el periodo de estudio de la emesis demorada, introducen variables que podrían afectar a la tasa de NVIQ en el TPH no pudiendo atribuir éstas exclusivamente a un efecto demorado de la quimioterapia administrada en los días previos; 4) La asociación con dexametasona es cuestionable, si bien las pautas utilizadas en algunos de estos estudios no son las recomendadas en la literatura; 5) Los regímenes en monoterapia de 1-2 días (melfalán) y las inducciones y consolidaciones de leucemias agudas se asocian con un menor riesgo emetógeno que las combinaciones de QT de los acondicionamientos en TPH. En general, los resultados sugieren que el palonosetrón es superior en cuanto a eficacia antiemética en comparación con otros setrones.

### *c) Aprepitant con antagonistas clásicos del 5-HT<sub>3</sub>-R*

*Bubalo et al.*<sup>172</sup> aleatorizaron 1:1 un total de 40 pacientes (38 trasplantes alogénicos y 2 autólogos) acondicionados con CY-ICT o BuCy a recibir placebo y ondansetrón o aprepitant y ondansetrón (ambas ramas combinaron dexametasona) desde el primer día de acondicionamiento hasta el cuarto día post-infusión de células madre. El aprepitant se empleó a dosis de 125mg el primer día de administración y posteriormente 80mg al día hasta el día +4; el ondansetrón se administró sólo los días de quimioterapia.

Este estudio empleó términos distintos de respuesta completa al nuestro. Así se entendió como respuesta completa la ausencia de emesis y de náuseas graves. Sin embargo, no especifica si se empleó o no medicación antiemética de rescate antes del primer episodio de emesis. La respuesta antiemética también se valoró en términos de respuesta mayor (1 o 2 episodios eméticos en sólo 1 día con cualquier grado de náusea ó náuseas severas sin emesis).

Obtuvieron un 40% de respuestas completas en la rama del aprepitant frente un 20% en la rama del ondansetrón. Es difícil comparar estos resultados con los nuestros por la distinta definición de eficacia antiemética. Sin embargo, la tasa de respuestas completas con el régimen estándar con ondansetrón se asemeja a la tasa que obtuvimos con el granisetrón en nuestro estudio mientras que las respuestas completas con el

régimen que incluyó aprepitant fueron mayores en nuestro estudio. Quizás estas diferencias puedan deberse también a la mayor emetogenicidad de los acondicionamiento utilizados en el estudio de *Bubalo*. El análisis de los pacientes acondicionados con busulfán en nuestro estudio mostró una tasa de respuestas completas del 100%, aunque es preciso reconocer que únicamente un número reducido de pacientes fueron acondicionados con BuCy.

*Domingues et al.*<sup>171</sup> evaluaron la eficacia de un régimen antiemético con aprepitant en 16 pacientes (8 LNH y 8 LH) acondicionados con BEAM y sometidos a autoTPH comparándolo con un grupo control. Todos los pacientes recibieron ondansetrón 8 mg i.v. seguido de infusión continua de 1mg/h desde el día -6 al día 0 y rescates de metoclopramida y haloperidol cuando fueron necesarios. El grupo del aprepitant recibió además 125mg el día -5 seguido de 80mg al día los días -2 y +1. Se evaluaron las náuseas y vómitos desde el día -6 al +5.

La evaluación de la eficacia se efectuó en términos de porcentaje de pacientes sin emesis. Un 62.5% de los pacientes del grupo con aprepitant no presentaron emesis frente a un 25% del grupo control. Curiosamente, éstos porcentajes de respuesta se asemejan a los que obtuvimos en nuestro estudio en términos de respuesta completa (61.5% rama experimenta y 28% rama estándar).

Sin embargo, existen diferencias notables entre ambos estudios que debemos considerar. Quizás la más importante sea la diferente valoración de la respuesta completa: nuestra definición incluye la ausencia del empleo de medicación de rescate, mientras que la de *Domingues* no. En este sentido, nuestra definición de respuesta completa fue más estricta.

Otros aspectos reseñables son la homogeneidad de la población de *Domingues* en términos de enfermedad hematológica (LH o LNH) y de acondicionamiento recibido (BEAM), si bien con un número muy escaso de pacientes (8 en cada rama), así como la pauta de administración de aprepitant (día -6 con 125mg v.o.; día -2 y +1 con 80 mg v.o.) que difiere de la empleada en otros estudios, además de tener en cuenta que la vida media del aprepitant es entre 9-13 horas, por lo que no es la pauta habitual de aprepitant recomendada. No obstante, este estudio avala el aumento de la respuesta antiemética con la adición de aprepitant a un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R.

*Paul et al.*<sup>28</sup> publicaron en 2010 un estudio prospectivo evaluando la eficacia del aprepitant en 42 pacientes (MM 36%, LNH 36%, LH 12%, SMD/LMA 7%) sometidos a altas dosis de quimioterapia (los más frecuentes: MEL-AD, BEAM, BUCY, R-BEAM, CY-ICT) seguido de TPH (93% autoTPH). Los pacientes recibieron una profilaxis antiemética consistente en dexametasona 12 mg v.o. (dosis reducida por combinarse con aprepitant) y un antagonista de receptor de serotonina (ondansetron 24mg v.o o dolasetron 100mg), así como aprepitant 125mg v.o. el primer día de acondicionamiento seguido de 80mg v.o. el resto de los días del acondicionamiento. El periodo de recogida de eventos fue de siete días desde el inicio de administración de la quimioterapia, es decir, en algunos pacientes se valoró la emesis hasta algunos días postTPH. La muestra de este estudio presentaba un mayor porcentaje de varones que mujeres que se vió balanceado con una mayoría de pacientes con historia de NVIQ anticipatorios y una mayoría de pacientes sin antecedentes importantes de consumo de alcohol, circunstancias éstas que se asocian con una mayor tasa de emesis.

El objetivo primario del estudio fue establecer la tasa de respuesta emética completa definida como la ausencia de emesis, náuseas ausentes a leves (<30mm en una escala analógica visual) y la ausencia de medicación antiemética de rescate. Esta definición concuerda más con la tasa de protección total de nuestro estudio. Por ello, quizás sea más acertado comparar nuestros resultados de protección total, que añaden la ausencia de náuseas significativas a la definición de respuesta completa, con la tasa de respuesta emética completa empleada por *Paul et al.*

La tasa de respuesta emética completa durante los siete días fue de 54%; un 73.8% alcanzaron respuesta emética completa en las primeras 24 horas, un 50% en el día 4 y un 42.9% en el día 7. En nuestro estudio se objetivó una tasa de protección total de 46.2% para el periodo completo del estudio, 84.2% en el periodo agudo y 52% en el periodo demorado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en el estudio de *Paul et al.* las náuseas leves son aquellas por debajo de 30mm en una escala VAS, mientras que en nuestro estudio consideramos náuseas significativas a partir de 25mm. Por tanto, las tasas de eficacia de la combinación palonosetrón con aprepitant son comparables a las obtenidas con un régimen antiemético triple como el de *Paul et al.* (ondansetrón, aprepitant y dexametasona).

*Stiff et al.*<sup>175</sup> realizaron un estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego, fase III en una sola institución. Randomizaron 179 pacientes a recibir un régimen profiláctico consistente en aprepitant, ondansetrón y dexametasona frente a placebo, ondansetrón y dexametasona en pacientes sometidos a altas dosis de QT seguidas por TPH. Los pacientes no presentaron diferencias en los dos grupos según edad, peso, fuente de progenitores y antecedente de NVIQ. Recibieron acondicionamiento con CY-ICT, BUCY, CBV ó CY/ICT/VP16. El diseño del estudio fue, pues, similar al nuestro, aunque su muestra incluyó más pacientes, un mayor porcentaje de acondicionamientos con ICT, su estudio fue unicéntrico y utilizaron además esteroides.

Los pacientes del grupo experimental recibieron 125mg de aprepitant el primer día de acondicionamiento, seguido de 80mg vía oral hasta tres días después de concluir la quimioterapia; ondansetrón 8mg cada 8 horas v.o. y 7.5 mg de dexametasona i.v. cada día ambas durante el acondicionamiento y hasta un día después de finalizar el mismo. El grupo control recibió el mismo régimen salvo el aprepitant que se sustituyó por placebo y la dosis de dexametasona que fue de 10mg i.v. cada día. La respuesta completa se definió como la ausencia de emesis sin náuseas o hasta leves náuseas. Las náuseas leves fueron aquellas inferiores a un grado 3 según la versión 2.0 de los criterios CTC, equivalente a la capacidad de comer una cantidad razonable de alimentos. También se establecieron las tasas de respuesta mayor (1 episodio de emesis o náuseas hasta moderadas), respuesta menor (2-4 episodios de emesis independientemente de la gradación de las náuseas) y de fracaso (>4 episodios de emesis). La tasa de *eficacia mayor* fue la suma de las respuestas completas y las respuestas mayores.

Se registraron un 81.9% de respuestas completas con aprepitant comparado con un 48.5% en el grupo control ( $p < 0.001$ ). Nuestros resultados en términos de respuestas completas fueron inferiores (61.5%) a los obtenidos por *Stiff et al.* Una vez más debe tenerse en cuenta la definición de eficacia y de respuesta completa en cada estudio, ya que los pacientes en respuesta completa del estudio de *Stiff* podían emplear medicación antiemética de rescate. No obstante, los esteroides también pudieron jugar un papel en las respuestas completas obtenidas. La rama del aprepitant precisó un menor número de dosis de rescate comparado con la rama del control (594 vs 852;  $p = 0.033$ ); lo que equivale a una media de 6.6 y de 9.6 dosis de rescate por paciente respectivamente. El



lorazepam fue la medicación antiemética de rescate empleada para las náuseas en aproximadamente un 90% de los pacientes de ambas ramas.

*d) Triple terapia con aprepitant, palonosetrón y dexametasona en TPH*

*Pielichowski et al.*<sup>23</sup> ensayaron una triple combinación antiemética (aprepitant 125mg v.o. primer día de acondicionamiento seguido de 80mg v.o. los siguientes dos días; palonosetrón 0.25 mg i.v. el primer día; dexametasona 20mg i.v. el primer día seguido de 12 mg i.v. el resto de los días de acondicionamiento) en 96 pacientes reclutados prospectivamente con LH y LNH acondicionados con BEAM y los compararon con controles históricos que recibieron como profilaxis antiemética ondansetrón (32mg i.v. cada día de administración de QT) o palonosetrón (0.25 mg i.v. primer día de administración de QT) ambos junto con dexametasona (mismas dosis que en grupo del aprepitant). El periodo de estudio se extendió desde el primer día de administración de QT de acondicionamiento hasta cinco días después de finalizada la misma, lo que incluye días con mayor presencia de factores de confusión, para las NVIQ.

La respuesta se evaluó como altamente, moderadamente, levemente o no efectiva. La alta efectividad incluyó la respuesta emética mayor definida como la ausencia de emesis sin náuseas graves (aquellas que conducen a interrupción de las actividades de la vida diaria) y la respuesta emética mayor definida como la presencia de 1-2 episodios eméticos con náuseas ausentes o leves.

Las respuestas altamente efectivas en el periodo total (desde inicio de la QT de acondicionamiento hasta cinco días después de acabarla) fueron del 82% en el grupo de la triple terapia frente a un 70% del grupo de palonosetrón y un 35% en el grupo del ondansetrón. En el periodo agudo se describieron tasas de 94% vs 70% vs 35% con triple terapia, palonosetrón y ondansetrón respectivamente; mientras que en el periodo demorado se alcanzaron respuestas altamente efectivas en el 85% vs 85% vs 50% respectivamente. Por tanto: a) Palonosetrón parece superior a ondansetrón combinado con esteroides, en consonancia con los estudios fuera del TPH; 2) La combinación de palonosetrón y aprepitant y esteroides consigue mejores resultados que ondansetrón y esteroides en todos los periodos; y, 3) Los resultados de la triple combinación mejoran los

de la biterapia con palonosetrón y esteroides en el periodo agudo y global pero no lo hace en el demorado.

Una vez más, la comparación con nuestros resultados resulta complicada por la distinta valoración de la eficacia antiemética en cada estudio. En la subpoblación acondicionada con BEAM en nuestro estudio un 68.4% de los pacientes no presentaron emesis en el periodo global de estudio (durante el acondicionamiento). La mayor tasa de respuestas altamente eficaces en el estudio de *Pielichowski* podría atribuirse a la inclusión de pacientes que presentaron 1 o 2 episodios eméticos, mientras que los pacientes con respuesta completa en nuestro estudio no debían presentar ningún episodio de emesis. El criterio de eficacia empleado por *Pielichowski* fue más laxo y se aparta del objetivo primario de los estudios actuales que es la ausencia de emesis. Además, el estudio de *Pielichowski* no especificó si se empleó o no medicación antiemética de rescate.

*Pielichowski* realizó otro estudio<sup>181</sup>, con el mismo objetivo primario que el descrito anteriormente, en 60 pacientes con enfermedades hematológicas, que recibieron un aloTPH y que fueron acondicionados con BUCY, en el que las tasas de alta efectividad no fueron tan elevadas. Así, en el periodo global (desde día 1 de quimioterapia hasta cinco días desde la última administración de QT) obtuvieron tasas de alta efectividad en un 55% vs 30% vs 20% de los pacientes que recibieron respectivamente triple terapia antiemética (palonosetrón + aprepitant + dexametasona), palonosetrón con dexametasona, y ondansetrón con dexametasona (a las mismas dosis especificadas en el estudio anterior).

Aunque el diseño de este estudio es idéntico al anterior, los resultados fueron distintos. La población incluida en el estudio fue distinta en ambos estudios ya que los acondicionamientos difirieron y el tipo de TPH también fue distinto. Curiosamente, en nuestro estudio los pacientes de la rama del aprepitant y palonosetrón acondicionados con BUCY no desarrollaron emesis. No obstante, en nuestro estudio no incluimos el día de la infusión ni los días posteriores a la misma y las diferencias podrían encontrarse en lo acontecido esos días.

Una limitación importante de los dos estudios de *Pielichowski* fue el empleo de controles históricos en los grupos del palonosetrón u ondansetrón con dexametasona en

la comparación con los pacientes sometidos a triple terapia con todos los sesgos que ello implica.

*Deauna-Limayo et al.*<sup>213</sup> en un estudio prospectivo del centro médico de la universidad de Kansas incluyeron 18 pacientes (9 MM y 9 linfomas) que recibieron profilaxis con triple terapia antiemética. Los pacientes con MM fueron acondicionados con MEL140-200 y recibieron un régimen antiemético consistente en aprepitant (125/80/80 mg en los días -3, -2, -1), palonosetrón (0.25mg i.v. días -3, -2, -1 con una dosis extra día +3) y dexametasona (4mg i.v. cada día en los días -3 a -1). En cambio, los pacientes con linfoma fueron acondicionados con BEAM+/- Rituximab y se les administró una profilaxis antiemética compuesta de aprepitant (125/80/80 mg en los días -7, -6, -5), palonosetrón (0.25mg i.v. días -7 a -3 con una dosis extra día +3) y dexametasona (4mg i.v. cada día en los días -7 a -3).

Las respuestas se evaluaron en términos de respuesta completa (sin emesis y sin rescates) y de control completo (sin emesis en 24 horas, sin medicación de rescate y con náuseas  $\leq 2.5$  en una escala del 1 al 10), lo que equivaldría a la RC y PT en nuestro estudio.

En términos de respuestas completas se registraron tasas en el periodo agudo de 67% en MM y de 100% en linfomas, y tasas de 33% en MM y de 44% en linfoma en el periodo demorado. Estos resultados son inferiores a los obtenidos en nuestro estudio (un 92.3% en fase aguda y un 61.5% en fase demorada), a pesar de haber empleado un número inferior de dosis de palonosetrón y no haber empleado la dexametasona como parte de nuestro régimen antiemético profiláctico.

En el periodo agudo (primeras 24 horas) se alcanzó el control completo en 78% de los pacientes (56% en MM y otro 100% en linfomas); en el periodo demorado (desde las 24 horas hasta 72 horas de finalizada la quimioterapia) se registraron un 22% de MM y 44% de linfomas en control completo. En nuestro estudio obtuvimos tasas de protección total en el periodo agudo similares (84.2%) y mejores en el periodo demorado (52%).

Quizás las diferencias en respuesta entre MM y linfomas radiquen en las distintas dosis de palonosetrón y dexametasona empleadas en cada grupo (MM recibieron un total de 3 dosis de palonosetrón y 16mg de dexametasona en total; a los linfomas se les

administró un total de 5 dosis de palonosetrón y 20mg de dexametasona en total). También resulta curiosa la pauta de dexametasona empleada ya que no se ajusta a las dosis recomendadas por las guías internacionales.

*Patriarca et al.*<sup>183</sup> presentaron 21 pacientes (6 LMA, 9MM, 6 linfomas) acondicionados (BuCy, MEL200, BEAM respectivamente) para TPH (19 autoTPH y 2 aloTPH) que recibieron un régimen antiemético profiláctico consistente en aprepitant (125/80/80mg día 1-3 de acondicionamiento), palonosetrón (0.25mg i.v. día 1 ± día 4 ± día 6 de quimioterapia, en función de la duración de la misma) y dexametasona (8mg i.v. cada día de acondicionamiento y los dos días tras finalizada la quimioterapia). Se evaluaron las náuseas y vómitos diariamente en la fase aguda (durante la quimioterapia) y la demorada (3 días después de finalizada la quimioterapia).

Los datos de eficacia se expresaron de una forma distinta al resto de los estudios, ya que se controlaron en función del total de días en cada periodo. Así, describieron un 81% y un 67% de días sin vómitos en el periodo agudo y demorado respectivamente; un 54% y un 43% de días sin náuseas en los mismos periodos; y, un 15% y un 17% de días en los que fue preciso administrar medicación de rescate en la fase aguda y demorada respectivamente.

La comparación con nuestros resultados resulta difícil ya que son parámetros de eficacia distintos y porque la población de Patriarca incluyó un 40% de pacientes acondicionados con melfalán en monoterapia. Sin embargo, coincidimos en el patrón de resultados de *Patriarca*: la emesis aguda pareció controlarse mejor que la demorada.

#### *e) Comparación de las distintas asociaciones antieméticas con corticoides en TPH*

Los corticoides se emplearon en diversas dosis y en muchas ocasiones en dosis subóptimas, según las recomendaciones de las guías de antiemesis internacionales, en muchos de los trabajos comentados, por lo que es difícil establecer una comparación de su eficacia entre los estudios comentados.

No obstante, parece que en el TPH: 1) La asociación de corticoides con antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos mejora las respuestas completas frente a la monoterapia, esencialmente en el periodo demorado; 2) La asociación de palonosetrón y dexametasona parece ser superior a la de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R con dexametasona;

3) La adición de aprepitant a un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R con o sin dexametasona consigue respuestas completas superiores a la de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos con o sin dexametasona respectivamente; 4) Los estudios con triple terapia (antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R, aprepitant, dexametasona) obtienen los mejores resultados y éstos son comparables a los de nuestro estudio en los que no se incluyó dexametasona pero sí palonosetrón, cuestionando el papel de los corticoides en la terapia combinada con palonosetrón y antagonistas del NK-1.

La tabla 29 resume los principales estudios con profilaxis antiemética en TPH con parecida metodología y valoración de eficacia.

Tabla 29: Eficacia de distintos regímenes profilácticos antieméticos de los principales estudios sobre NVIQ en TPH.

TIPO DE ESTUDIO*	n	ACONDICIONAMIENTO	ANTAGONISTA 5-HT <sub>3</sub> -R	APREPITANT	DEXAMETASONA**	RESPUESTA COMPLETA***
P, R, D-C, UC. <i>Fox-Geiman et al.</i> <sup>151</sup>	95	Combinaciones con: ICT, Cy-AD, BCNU.	OND 32mg c/24h i.v. vs. OND 8 mg c/8h v.o. vs. GRAN 1mg c/24h v.o. (ACOND+1)	NO	DEXA 10mg i.v. (todas las ramas)	49% vs. 48% vs. 47%
P, R, Abierto, UC. <i>Matsuoka et al.</i> <sup>210</sup>	50	ICT+ AD-QT, BuCy, BEAM, combinaciones con Cy-AD	GRAN 40μ/Kg (previo a cada bolo QT)	NO	SIN DEXA vs. DEXA 4mg i.v. (ACOND, máx. x2/día)	RC-A 72%; RC-D 29.9% vs. RC-A 92%; RC-D 38.8%
P, O, MC. <i>López Jiménez et al.</i> <sup>21</sup>	100	CBV, BEAM, CY-ICT, BuCy	Antagonistas 5-HT <sub>3</sub> -R (95.8% OND)	NO	NO	19%
R, Abierto, UC. <i>Marcacci et al.</i> <sup>212</sup>	60	MEL-AD, BEAM, FEAM	PALO 0.25 mg i.v. día 1 vs. PALO 0.25 mg i.v. día 1 y 3 (ACOND)	NO	DEXA 8mg i.v. (todas las ramas)	RC-A 100%; RC-D 70% vs. RC-A 96.7%; RC-D 66.7%
P, Abierto, UC. <i>Musso et al.</i> <sup>17</sup>	134	MEL-AD, BEAM, FEAM, Ida/AraC	PALO 0.25 mg i.v.	NO	DEXA 8mg i.v. (días alternos durante ACOND)	36%

<b>P, D-C, MC.</b> <i>Giralt et al.</i> <sup>18</sup>	73	MEL-AD	PALO 0.25 mg i.v. día 1 vs. PALO 0.25 mg i.v. día 1-2 vs. PALO 0.25 mg i.v. día 1-3 (ACOND)	NO	DEXA 20 mg i.v. días -2 y -1 (todas las ramas)	RC-A 75%; RC-G 8.3% vs. RC-A 79.2%; RC-G 29.2% vs. RC-A 88%; RC-G 16%
<b>P, UC.</b> <i>Jordan et al.</i> <sup>176</sup>	64	T-ICE, MEL-AD	GRAN 1mg i.v. (ACOND)	APREP 125mg v.o. día 1, 80mg v.o./día desde día 2 ACOND hasta día +2.	DEXA 8mg i.v. ACOND hasta día +2	RC-A 83%; RC-D 70%; RC-G 63%
<b>P, O, UC.</b> <i>Paul et al.</i> <sup>28</sup>	42	CY-ICT, MEL-AD, BUCY, CBV, BEAM, otros.	OND 24 mg v.o. ó DOL 100mg v.o. día 1 (ACOND)	APREP 125mg v.o. día 1, 80mg v.o. resto de ACOND.	DEXA 12mg v.o. día 1 (ACOND)	RC-A 73.8%; RC-G 33%.
<b>P, R, D-C.</b> <i>Stiff et al.</i> <sup>175</sup>	179	Combinaciones con: ICT, BCNU, AD-Cy	OND 8mg c/8h (ACOND+1)	APREP 125mg v.o. día 1, 80mg v.o. resto ACOND + 3 vs. PLACEBO APREP	DEXA 7.5mg i.v./día ACOND +1 vs. DEXA 10mg i.v. ACOND +1	81.9% vs. 65.8%¥
<b>P, R, D-C, MC</b> (nuestro estudio).	61	CBV, BEAM, BUCY o Cy-ICT.	PALO 0.25 mg i.v.días 1, 3, 5 ACOND. vs. GRAN 3mg i.v./día ACOND.	APREP 125mg v.o. día 1, 80mg v.o resto ACOND vs. PLACEBO APREP	NO	RC-A 92.3%; RC-D 61.5%; RC-G 61.5% vs. RC-A 67.9%; RC-D 28.6%; RC-G 28.6%

PALO = Palonosetrón; GRAN = Granisetron; OND = Ondasetron; DOL = Dolasetron. APREP = Aprepitant. DEXA = Dexametasona. ACOND = Días de acondicionamiento. ACOND + X = Días de acondicionamiento + días después de última dosis de QT. \*TIPO DE ESTUDIO: P= prospectivo; O = observacional; R = randomizado; D-C = doble ciego; UC = unicéntrico; MC = multicéntrico. \*\*DEXAMETASONA: una sola dosis el primer día de acondicionamiento previo a QT, salvo que se especifique.\*\*\*Las RC son globales (todo el periodo de estudio salvo que se especifique: RC-A = respuesta completa en fase aguda; RC-D = respuesta completa en fase demorada; RC-G = respuesta completa en periodo global). Las RC se definieron como ausencia de emesis y de medicación de rescate salvo que se especifique. † = diferencias significativas. ¥ = en este estudio la RC se definió como la ausencia de emesis y sin náuseas graves (CTCAE superior o igual a grado 3), sin incluir ausencia de medicación de rescate.

## 5. NÁUSEAS

La aparición de los nuevos antieméticos ha resultado en un mayor control de los vómitos. No obstante, el control de las náuseas siempre ha ido por detrás del de los vómitos incluso tras la introducción de los antagonistas de los 5-HT<sub>3</sub>-R<sup>214</sup>. Por su naturaleza subjetiva, las náuseas son difíciles de evaluar y se han diseñado distintas formas de valoración (ver página 44). No obstante, la escala analógica visual y las escalas categóricas tipo Likert son las más empleadas en los estudios.

En el estudio AMENO-1, la incidencia de cualquier náusea (EAV >5mm) y de náusea significativa (EAV>25mm) en el periodo global fue del 87% y 60% respectivamente en el grupo de TPH. En el periodo agudo se objetivó un 51.5% y un 26.3% de pacientes con cualquier náusea y con náusea significativa respectivamente. En días sucesivos (días 2-5) estas tasas ascendieron oscilando entre 59% para las náuseas significativas y 87% para cualquier náusea. Es decir, se mantuvo el patrón de empeoramiento del control de las náuseas en el periodo demorado, y además, las tasas de control de las náuseas en el TPH con antiemético estándar (ondansetrón en este caso) fueron inferiores que fuera del contexto del TPH.

Estos resultados están en consonancia con QT fuera del TPH. En un ensayo clínico multinacional, randomizado y doble ciego<sup>43</sup> se evaluaron las náuseas y las náuseas significativas de un régimen con aprepitant (125mg primer día, seguido de 80mg al día los siguientes dos días) con ondansetrón (32 mg i.v.) y dexametasona (12mg i.v. primer día, seguido de 8mg los tres días siguientes) frente a ondansetrón (32 mg i.v.) con dexametasona (20mg i.v. primer día seguido de 8mg cada día los tres días siguientes) en pacientes tratados con cisplatino a altas dosis. La rama del aprepitant presentó un menor porcentaje de náuseas (EAV≥5mm) y de náuseas significativas (EAV≥25mm) en todos los periodos, sin alcanzar la significación estadística, comparado con la rama estándar. Se objetivaron peores tasas en el periodo demorado para ambas ramas (náuseas agudas: 27.7% vs 30.9%; náuseas demoradas: 49% vs 52.3%; náuseas significativas agudas 9.4% vs 13.5%; náuseas significativas demoradas 24.7% vs 31.5%).

En otro estudio prospectivo, randomizado de M.D. Anderson<sup>215</sup> en el que se compararon dos esquemas de palonosetrón frente a ondansetrón en la profilaxis de las



NVIQ en pacientes con LMA tratados con altas dosis de citarabina se encontraron tasas de ausencia de náuseas superiores al 77% en todas las ramas en el primer día, del día 2 al 5 la proporción de pacientes sin náuseas fue descendiendo de manera similar en los tres grupos. Sólo en los días 6 y 7 las tasas de ausencia de náuseas fueron significativamente inferiores con palonosetrón diario comparado con ondansetrón.

Con estos estudios se ilustra el patrón de empeoramiento de las náuseas en la fase demorada y la escasa diferencia entre regímenes estándar y esquemas con aprepitant o palonosetrón en el control de las náuseas en pacientes tratados con altas dosis de QT fuera del contexto del TPH.

En nuestro estudio empleamos la misma EAV para valorar las náuseas que en el AMENO-1. La incidencia de náuseas (EAV>5mm) fue similar en ambos grupos en el periodo agudo (15.4% vs 14.3%), mientras que fue superior para la rama del granisetron comparado con la rama del palonosetrón y aprepitant tanto en el periodo demorado (42.3% vs 64.3%) como en el global (69.2% y 71.4%). En términos de náuseas clínicamente significativas (EAV >25mm) la incidencia fue mayor en el grupo del granisetron en todos los periodos (agudo: 23.1% vs 35.7%; demorado: 69.1% vs 71.4%; global: 46.2% vs 64.3%). No existieron diferencias significativas entre los resultados de los dos grupos. Existió un aumento tanto de las náuseas como las náuseas significativas en el periodo demorado. Las náuseas fueron más intensas entre el tercer y sexto día del inicio de la quimioterapia (ver figuras 24-26).

*Frakes et al.* en un estudio en TPH valoró la eficacia de la asociación de granisetron (2mg al día v.o.) con dexametasona (4mg cada 6 horas) con proclorperazina (10mg cada 6 horas) desde el día -4 hasta el día 0. Un 42% de los pacientes presentaron náuseas graves (definidas >5mm en una EAV de 10mm) en el periodo de estudio. La incidencia de náusea significativa es inferior a la del AMENO-1 quizás debido a la definición menos estricta de náusea significativa, sin poder descartar que la dexametasona pudiera haber jugado un papel.

*Giralt et al.*<sup>18</sup> en su estudio prospectivo de profilaxis antiemética comparó la presencia de náuseas con una, dos y tres dosis de palonosetrón con dexametasona (20mg i.v. día -2 y -1) en el acondicionamiento con MEL100 en el MM. Las náuseas se valoraron de acuerdo con una escala de Likert de cuatro grados (náuseas ausentes,

leves, moderadas o graves). Entre un 70 y 92% de los pacientes presentaron náuseas en el periodo global de estudio (día -2 a +4). Entre un 12-29% de los pacientes presentaron náuseas en el periodo agudo. Con el paso de los días el porcentaje de pacientes que presentó náusea fue incrementándose alcanzando su máximo en los días +2 y +3 (entre 50-83%). Las diferencias en la incidencia de náusea con nuestro estudio pueden deberse en parte a la distinta evaluación de las náuseas, siendo la escala de Likert más subjetiva que la EAV.

*Musso et al.*<sup>17</sup> emplearon una sola dosis de palonosetrón (0.25 mg i.v.) y dexametasona (8mg i.v. primer día, seguido de 4mg dos veces al día en días alternos) como régimen antiemético profiláctico en autoTPH. Un 74% de pacientes presentaron náuseas (valoradas según la versión 3 de la CTCAE) en el periodo global de estudio (durante el acondicionamiento hasta el día +5). Un 54% de los pacientes padecieron náuseas de gradación 2 (equivalente a alimentación reducida) o superior (ausencia de ingesta de alimentos).

*Marcacci et al.*<sup>212</sup> en un estudio prospectivo, comparativo, unicéntrico sobre las NVIQ en el acondicionamiento de TPH de 60 pacientes describió un total de 53% y un 77% de pacientes que padecieron náuseas en el periodo demorado (24horas hasta 120horas después de la administración de QT) con una y dos dosis de palonosetrón respectivamente acompañadas de 8 mg de dexametasona i.v..

En conclusión, en monoterapia los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos en TPH presentan tasas globales de náuseas entre el 70-87% y tasas de náuseas significativas entre 60-65% (datos del AMENO-1 y de la rama control del presente estudio). El palonosetrón asociado a dexametasona en TPH presenta una incidencia de náuseas globales aproximadamente entre aproximadamente 70-90% (*Giralt, Musso*) con una tasa de náuseas significativas en torno al 55% (*Musso*). Por tanto, el palonosetrón asociado a dexametasona no ha conseguido mejorar sustancialmente el control de las náuseas en TPH con respecto a los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos con/sin esteroides.

*Paul et al.* emplearon una EAV de 0-100mm para valorar la intensidad de las náuseas en pacientes tratados con aprepitant (125mg primer día seguido de 80mg al día durante el acondicionamiento) con ondansetrón 24mg v.o. o dolasetrón 100mg y con dexametasona (12mg v.o. primer día). La gradación de las náuseas fue distinta a la

nuestra ya que consideran como náuseas moderadas puntuaciones entre 31-60mm y náuseas intensas por encima de 60mm mientras que nosotros definimos las náuseas significativas por encima de 25mm. Por tanto, compararemos los datos de náusea por encima de 30mm de este estudio con los nuestros. Un 11.9% de los pacientes presentaron náuseas significativas en la fase aguda. En los días posteriores existió un aumento de la incidencia de náuseas significativas de los días 4 al 7 después de iniciada la QT, registrándose un máximo de 35.7% pacientes afectados en el día 4. La media de puntuación de náuseas para todos los pacientes fue de 10mm el primer día de QT, 23mm en el día 4 y 19.5mm en el día 7. En nuestro estudio obtuvimos una media casi idéntica en el periodo agudo (9.6mm) y mejor en el periodo demorado y global con palonosetrón y aprepitant (15.2mm y 14.3mm respectivamente) a la de *Paul et al.*, si bien comparamos periodos de tiempo con días concretos.

*Stiff et al.*<sup>175</sup> en una reciente publicación sobre ondansetrón y dexametasona con o sin aprepitant describieron una puntuación media en la EAV de 16.6 mm con aprepitant y 16.9 mm en la rama sin aprepitant, lo que parece indicar que no existen diferencias notables en el control de las náuseas entre ambos grupos. En nuestro estudio tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre la combinación palonosetrón y aprepitant frente a granisetrón, aunque la media en la EAV difirió más entre grupo experimental y control (14.3mm vs 22.8mm,  $p=0.1$ ).

En resumen, como cabía esperar, las náuseas en el TPH son mayores que fuera de esta situación clínica. Además, los actuales esquemas presentan un menor control de las mismas en comparación con el de la emesis. En cualquier caso, todos los estudios están de acuerdo en que las náuseas demoradas son más frecuentes que las agudas y que el control de las náuseas es inferior al control de los vómitos. Quizás esto se deba a que existen otros mecanismos de producción de las náuseas distintos al de los vómitos<sup>216</sup>.

Nuestros resultados, aunque no significativos con respecto al grupo control, muestran una tendencia hacia un mejor control de las náuseas con la combinación palonosetrón y aprepitant en relación con el granisetrón (ver tabla 24). Los datos aportados por otros estudios que incluyen palonosetrón asociado a dexametasona o aprepitant en combinación con un antagonista 5-HT<sub>3</sub>-R clásico y dexametasona TPH son similares o inferiores a nuestros resultados, lo cual habla a favor de un efecto positivo de la combinación.

## 6. PROTECCIÓN TOTAL

La protección total se definió como aquellos pacientes que no presentaron vómitos ni emplearon medicación de rescate ni sufrieron náuseas clínicamente significativas. El efecto de las náuseas sobre la valoración de la eficacia en términos de protección total (PT) fue evidente en nuestro estudio: las tasas de PT fueron inferiores en relación a las de respuesta completa.

En estudios fuera del contexto del TPH, la triple terapia antiemética consiguió diferencias estadísticamente significativas frente a la terapia estándar. *Hesketh et al.*<sup>43</sup> describieron un 63.4% de pacientes en PT tratados con aprepitant, ondansetrón y dexametasona (12 mg primer día seguido de 8 mg/día hasta día 4) frente a un 49.2% de pacientes en PT que recibieron el mismo régimen pero sin aprepitant.

No obstante, en el contexto del TPH los resultados no son tan positivos. En nuestro estudio, los porcentajes de protección total fueron, en consonancia con la definición y el menor control de las náuseas, llamativamente inferiores a los de respuesta completa para todos los periodos del estudio. Se registraron (ver figura 27): a) un 84.2% y un 67.9% de pacientes con PT tratados con aprepitant y palonosetrón frente a granisetron en el periodo agudo; b) un 52% frente a un 25.9% de pacientes con PT con palonosetrón y aprepitant frente a granisetron en el periodo demorado; y, c) 46.2% versus 21.4% de pacientes del grupo de palonosetrón y aprepitant frente a granisetron en el periodo global ( $p=0.08$ ).

Por tanto, la diferencia entre la rama experimental y control no fue estadísticamente significativa, aunque tendió hacia la misma. Recordemos que la RC (centrada fundamentalmente en la emesis) sí alcanzó la significación estadística mientras que no existieron diferencias notables en términos de control de náuseas entre ambos grupos. Quizás la diferencia con la QT altamente emetógena se encuentre en el especial elevado riesgo de náuseas de los pacientes sometidos a acondicionamiento en TPH tal y como se ha comentado anteriormente.

*Musso et al.*<sup>17</sup> en un estudio sobre la eficacia del palonosetrón (0.25mg i.v.) asociado a dexametasona (8 mg i.v. primer día seguido de 4mg i.v. resto de días de

acondicionamiento) en autoTPH definieron la protección total de forma similar a la de nuestro estudio, si bien las náuseas significativas se consideraron a partir de un grado 1 de la CTCAE. Un 26% de los pacientes obtuvieron protección total en el periodo global del estudio (acondicionamiento hasta día +5).

En resumen, fuera del contexto del TPH parece conseguirse un mejor control de las náuseas y por extensión se obtienen mejores tasas de PT, si bien éstas son siempre inferiores a las de RC. En el TPH la asociación aprepitant con palonosetrón parece conseguir mejores tasas de PT que los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos en monoterapia y que el palonosetrón en asociación con dexametasona según la experiencia publicada disponible. No obstante, no existen datos de PT en triple terapia en TPH por lo que desconocemos si ésta alcanzaría resultados similares a los de los estudios en el contexto de QT altamente emetógena.

## **7. EFICACIA EN LOS GRUPOS CON MAYOR RIESGO PARA NVIQ**

Los factores de riesgo de desarrollar NVIQ más reconocidos en diversos estudios con QT altamente emetógena incluyen la edad (a menor edad, mayor riesgo), el sexo (las mujeres presentan mayor riesgo), el antecedente de NVIQ y la ausencia de consumo de alcohol (consumidores habituales de más de 100g de alcohol diarios)<sup>46</sup>.

En el contexto del TPH en el estudio AMENO-1<sup>21</sup>, la edad y la historia de NVIQ en ciclos de QT previos se asociaron significativamente a incidencias más altas de NVIQ. Las mujeres presentaron una mayor tendencia hacia las NVIQ, pero la diferencia con respecto a los varones no alcanzó la significación estadística. En este estudio el régimen de acondicionamiento de TPH que se asoció con menor NVIQ fue el BEAM.

En nuestro estudio, la combinación palonosetrón con aprepitant consiguió mayor tasa de RC que el grupo del granisetrón al realizar el análisis en todos los grupos de mayor riesgo para NVIQ (mujeres, pacientes jóvenes, historia de NVIQ, ausencia de historia de consumo de alcohol; ver figura 29) y por QT (BEAM y BuCy).

## **8. EFECTOS SECUNDARIOS**

En los estudios publicados fuera del TPH los efectos secundarios del palonosetrón y del aprepitant son leves y reversibles.

En un estudio multinacional, fase III<sup>123</sup> en el que se empleó palonosetrón (asociado a dexametasona) se objetivó que la incidencia y seriedad de los efectos adversos fue baja y que no existieron diferencias estadísticamente significativas con el grupo control formado por ondansetrón y dexametasona. Los efectos más graves no se relacionaron o lo hicieron de forma muy poco probable con el fármaco en estudio. Los efectos adversos más frecuentes posiblemente relacionados con el palonosetrón fueron la cefalea (8%), el estreñimiento (4.4%) y la diarrea (1.3%).

En cuanto al aprepitant<sup>43</sup> (si bien se evaluó en combinación con ondansetrón y dexametasona), en uno de los primeros estudios de valoración de la eficacia y tolerabilidad, los efectos secundarios más frecuentes posiblemente asociados a su uso

fueron la astenia (17.2%), el estreñimiento (8%) y el hipo (13.8%). En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al total de efectos adversos clínicos del grupo del aprepitant frente al grupo control sin aprepitant.

La combinación de distintas QT y las elevadas dosis empleadas de éstas en el TPH aumentan el riesgo de toxicidad asociada a estos fármacos relegando la evaluación de los efectos secundarios de los antieméticos a un segundo plano por su difícil evaluación y por no ser especialmente distintos ni más graves de los que se observarían en el contexto de un TPH. Además, no existen estudios en el contexto del trasplante que evalúen el aprepitant en monoterapia o solo asociado a dexametasona y ya que en la literatura en TPH aparece siempre asociado a antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R resulta aún más complicado achacar los eventos adversos a uno u otro antiemético.

Una consideración especial con el aprepitant es su potencial como fármaco inhibidor moderado del CYP3A4<sup>217</sup> y como leve inductor del CYP2C9<sup>218</sup>. Una revisión sobre las interacciones farmacológicas del aprepitant<sup>219</sup> estableció que por el momento no existe evidencia de que las interacciones con aprepitant tengan una relevancia clínica importante según estudios realizados con QT en monoterapia (ver tabla 15). En cambio, la dexametasona y la metilprednisolona, ambos metabolizados por el CYP3A4, se ven afectadas de forma clínicamente relevante cuando son administradas junto al aprepitant por lo que se recomienda ajuste de dosis mediante su reducción (en un 50% en el caso de la dexametasona, un 25% en metilprednisolona i.v. y un 50% en metilprednisolona v.o.). En TPH, en un estudio no existieron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos de la ciclofosfamida (durante el acondicionamiento y hasta el día +4)<sup>220</sup> cuando se empleó el aprepitant a dosis de 125mg el primer día seguido de 80mg al día durante dos días. En otro estudio en TPH en MM una única dosis de aprepitant (125mg) no afectó a la eliminación ni a los niveles de exposición del melfalán intravenoso empleado en el acondicionamiento<sup>221</sup>.

En nuestro estudio se recogieron los efectos adversos clínicamente significativos, sobre todo los descritos con mayor frecuencia en ficha técnica y aquellos que pudieran corregirse o aliviarse con medidas concretas (ver tabla 26).

### a) Cefalea

En nuestro estudio no se registraron cefaleas pero sí existieron mareos (2 casos en el grupo experimental y 3 en el grupo control). En la literatura científica pocos trabajos especifican este efecto adverso. En lo referente a aprepitant, *Paul et al.*<sup>28</sup> registraron un 33% de mareos en sus pacientes.

*Musso et al.*<sup>17</sup> describieron una frecuencia del 10% de cefaleas leves y transitorias de 134 pacientes que recibieron 0.25mg de palonosetrón i.v. (con posibilidad de repetir una nueva dosis ante la emesis de brecha). Este efecto adverso ya lo había observado este mismo equipo en otro estudio<sup>222</sup>. Este efecto adverso también fue el más frecuentemente encontrado en un estudio con palonosetrón de *Einhorn et al.*<sup>223</sup>. Por su parte, *Giralt et al.* en su estudio de tres esquemas distintos de palonosetrón en MM describió un 8% de cefaleas.

En cuanto al aprepitant, *Paul et al.*<sup>28</sup> y *Abidi et al.*<sup>174</sup> y *Jordan et al.*<sup>176</sup> también registraron cefaleas como posible efecto adverso atribuible al aprepitant con incidencias del 28%, 20%, 4.7% durante acondicionamiento y 12.5% en los diez días siguientes, respectivamente.

Por tanto, la cefalea parece ser un efecto adverso leve y reversible con frecuencias descritas en TPH hasta un 10% con palonosetrón y hasta un 28% con aprepitant. No obstante, en nuestro estudio no objetivamos ningún caso de cefalea importante atribuible a estos antieméticos durante el periodo de estudio. Se debe tener en cuenta que en nuestro estudio se recogieron efectos adversos importantes y con repercusión sobre el manejo o la vida diaria del paciente.

### b) Efectos gastrointestinales

En los ensayos clínicos para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por QT alta o moderadamente emetógena, 1374 pacientes adultos recibieron palonosetrón encontrándose efectos adversos similares en frecuencia y severidad que con ondansetrón o dolasetrón (estudios de aprobación de palonosetrón). La incidencia de estreñimiento fue del 5% y la de diarrea del 1%. En cuanto a los ensayos clínicos del aprepitant, la incidencia de alteraciones gastrointestinales fue del 10.3% tanto de diarrea como estreñimiento, sin diferencias con respecto al régimen estándar que no incluía aprepitant.



En los estudios de NVIQ en el TPH se describen incidencias de diarrea del 16.4% (con palonosetrón, *Giralt et al.*) y 24% (con aprepitant, dexametasona y ondansetrón o dolasetrón, *Paul et al.*) y 23.4% en los diez días posteriores al mismo (aprepitant, granisetrón y dexametasona, *Jordan et al.*). En cuanto al estreñimiento, oscilan entre 9-17% en los mismos estudios citados.

En nuestro estudio no existieron diferencias significativas en el número de pacientes con síntomas gastrointestinales, hallándose sólo tres pacientes en cada rama con alteraciones del tipo diarrea o estreñimiento. En principio, estos efectos adversos no pueden atribuirse exclusivamente al régimen antiemético profiláctico ya que éstos síntomas pueden ser secundarios a la quimioterapia recibida durante el acondicionamiento.

### c) Hipo

La presencia de hipo se asocia al tratamiento con aprepitant. Según la ficha técnica del aprepitant en cápsulas de la FDA, el hipo es uno de los efectos adversos que se producen con una incidencia  $\geq 3\%$ . En uno de los ensayos clínicos pivotaes del aprepitant<sup>43</sup>, en el que se randomizaron 530 pacientes diagnosticados de tumor sólido (la mayoría tumores primarios genitourinarios y respiratorios) y a los que se les administró cisplatino ( $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ ), se objetivaron un 13.8% de pacientes con hipo en la rama del aprepitant frente a un 6.8% de la rama sin aprepitant.

*Jordan et al.*<sup>176</sup> en un estudio que incluyó 64 pacientes tratados con aprepitant a dosis de 125mg el primer día seguido de 80mg al día durante la QT y dos días después de finalizada la misma presentaron 1 sólo caso de hipo durante el ciclo de acondicionamiento y 3 casos en los diez días posteriores a la quimioterapia. Los casos que se presentaron fueron leves (grado 1 de la CTC-AE).

*Abidi et al.*<sup>174</sup> en su estudio de prevención de las NVIQ en la movilización de precursores hematopoyéticos también describen un 20% de pacientes con hipo. En el estudio de *Paul et al.*<sup>28</sup>, en el que se empleó una dosis de aprepitant de 125mg v.o. el primer día de acondicionamiento seguido de 80mg v.o. los siguientes dos días, el efecto adverso más frecuente atribuible al aprepitant en los 42 pacientes incluidos fue el hipo (33%).

En nuestro estudio existió un caso de hipo persistente (de más de 48 horas de duración) que obligó a abrir el sobre sellado del doble ciego comprobándose que el paciente estaba recibiendo aprepitant. El hipo desapareció al suspender el tratamiento. La incidencia de hipo en nuestro estudio fue inferior a la de los estudios comentados anteriormente (3.2% frente 20-30%). En general, el hipo no constituye un efecto adverso grave y su frecuencia puede considerarse asumible frente a los posibles beneficios antieméticos del aprepitant.

#### **d) Alteraciones hepáticas**

Los efectos de palonosetrón y aprepitant sobre los parámetros de laboratorio hepáticos son leves y transitorios. El palonosetrón en el contexto de QT altamente emetógena en estudios en fase III presentó alteraciones analíticas hepáticas inferiores al 1% y éstas fueron transitorias y asintomáticas. En cuanto al aprepitant, en el ya citado estudio pivotal de aprepitant publicado por *Hesketh et al.*, 5 pacientes del grupo del aprepitant (n=264) y un paciente del grupo de terapia estándar (n=266) presentaron elevaciones en parámetros de función hepática (ALT o AST) correspondientes a grados 3 y 4 de la NCI (National Cancer Institute).

En nuestro estudio, no se observaron aumentos en el nivel de transaminasas en ninguna de las dos ramas ni durante el acondicionamiento ni en el periodo postrasplante. En el grupo experimental durante el acondicionamiento, un 6.9% de los pacientes presentaron elevación discreta de la bilirrubina y un paciente presentó una elevación transitoria de la GGT, mientras que no se observaron alteraciones de la bilirrubina ni de GGT en el grupo control. En cambio en el periodo postrasplante 2 pacientes en el grupo control presentaron un aumento de transaminasas y uno de ellos asoció también un aumento de GGT frente a ninguno del grupo experimental.

#### **e) Alteraciones renales**

Los estudios en fase III pivotaes de aprobación para QT altamente emetógena de ambos fármacos describieron incidencias de aumento de creatinina del 3.7% con palonosetrón e inferiores al 1% con aprepitant. Estas elevaciones de la creatinina fueron leves y transitorias.

No registramos elevaciones de la creatinina superiores a los 2mg/dL en ningún paciente del estudio. Sin embargo se registraron incrementos entre 1.3 y 2mg/dL en un 7.6% de los pacientes del grupo control frente a 0% en el grupo experimental durante el acondicionamiento, y un 11.1% en el grupo experimental frente a un 7.4% en el grupo control en periodo postrasplante. Todos estos pacientes acabaron normalizando la función renal.

#### **f) Tiempo hasta el injerto e infecciones**

El tiempo hasta el injerto de neutrófilos y plaquetas es un dato relevante en el TPH ya que es el mayor limitante del aislamiento, el periodo de máximo riesgo de infección y de hemorragia. Existe una tendencia a que cada vez se trasplante en fases más avanzadas de enfermedad y por tanto de peor movilización e infusión de células en el límite inferior de lo indicado, por lo que resulta imprescindible evitar cualquier retraso del injerto debido a causas externas.

En los estudios de antiemesis en TPH que incluyeron el tiempo hasta el injerto plaquetar y de neutrófilos, no se encontraron variaciones significativas con respecto a lo esperable en TPH. Así, *Stiff et al.*<sup>175</sup> obtuvieron una mediana de injerto de neutrófilos y de plaquetas de 11 días con la rama del aprepitant, sin hallar diferencias estadísticamente significativas con respecto a la rama sin aprepitant.

Del mismo modo, en nuestro estudio el tiempo de injerto estuvo en torno a los 14 días para las plaquetas y los 11 días para los neutrófilos tanto en el grupo del aprepitant y palonosetrón como en el grupo del granisetron.

Los procesos infecciosos son complicaciones conocidas que se producen por la situación de inmunodeficiencia asociada a la neutropenia resultante de la aplasia medular secundaria a la quimioterapia recibida, por tanto no pueden relacionarse directamente con la administración de los fármacos antieméticos del estudio y deben interpretarse en el contexto del complejo proceso del trasplante.

Las infecciones con documentación clínica o microbiológica fueron superiores en el grupo del granisetron (55.5% vs. 46.1%). Ningún paciente en el grupo del palonosetrón presentó episodios de infección grave. No obstante, 5 pacientes en el grupo de granisetron experimentaron complicaciones infecciosas severas (una IFI, un shock séptico

y 3 neumonías) que llevaron al fallecimiento a 3 de estos pacientes (IFI y dos neumonías). Un paciente en el grupo del palonosetrón con aprepitant fue reingresado tras el alta por fiebre de origen desconocido.

Si bien en general ninguno de los estudios revisados reseña la incidencia y gravedad de las infecciones durante el TPH, existen datos al respecto en estudios de antiemesis fuera del TPH. Así, una revisión sistemática<sup>224</sup> de los antagonistas NK-1-R empleados en NVIQ halló un aumento de la incidencia de infección grave (del 2 al 6%) en el grupo de los antagonistas NK-1-R (tres ensayos clínicos con un total de 1480 pacientes; OR=3.1; 95% CI= 1.69 a 5.67; p<0.001).

En resumen, existe una gran dificultad a la hora de atribuir los efectos adversos registrados en todos los estudios al régimen antiemético debido a la concomitancia de varios fármacos en el acondicionamiento del TPH: desde los antibióticos profilácticos a la propia quimioterapia administrada durante esos días. Además se añade la complicación de los regímenes combinados de antieméticos que pueden compartir efectos adversos entre ellos, dificultando el atribuir éstos a un antiemético en concreto. Así, la diarrea y el estreñimiento se han descrito tanto en estudios con aprepitant como palonosetrón. Pocos efectos adversos parecen exclusivos del fármaco antiemético, sin embargo, revisando nuestros datos y los de otros estudios se puede deducir que el hipo es un efecto secundario atribuible al aprepitant y no al palonosetrón. Podemos concluir que los efectos adversos atribuibles a aprepitant y palonosetrón son leves, transitorios y reversibles.

## **9. IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA**

Las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia son una de las toxicidades más temidas por el paciente oncológico. En la era previa a la aparición de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>-R clásicos, en un estudio de *Sun et al.*<sup>225</sup> los pacientes puntuaron las náuseas y vómitos cerca de la muerte en una escala de los efectos más temidos. En un estudio efectuado por *Coates et al.*<sup>192</sup> en 1983 los pacientes clasificaron los vómitos y las náuseas asociados a la quimioterapia como los dos efectos que más distrés les producían.

En 1997, tras la introducción de los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>-R, *Boer-Dennert et al.*<sup>74</sup> efectuaron de nuevo el cuestionario empleado por Coates: las náuseas ocuparon el primer lugar y los vómitos el tercer lugar en el ranking de los efectos que más discomfort producían al paciente. Las NVIQ se asocian con un deterioro significativo de la calidad de vida<sup>226</sup>.

Dos de los problemas fundamentales a la hora de estudiar el impacto que las náuseas y los vómitos ejercen sobre las funciones diarias del paciente son la falta de datos procedente de estudios bien diseñados y la variabilidad de las medidas de valoración y la falta de cuestionarios de calidad de vida diseñados para NVIQ en pacientes ingresados.

Con estas limitaciones, en nuestro estudio evaluamos la calidad de vida de los pacientes asociadas a las náuseas y los vómitos a través del FLI-E de manera que una puntuación inferior a 54 para náuseas o vómitos tradujeron un impacto sobre la calidad de vida. El FLI-E es un cuestionario de calidad de vida específico para emesis y náusea que originalmente se desarrolló y validó para valorar retrospectivamente las náuseas de la fase aguda y de los primeros dos días de la fase demorada. El cuestionario es de los que son usados con mayor frecuencia ya que, un estudio que fue presentado en el año 2000 en la reunión de la ASCO validó el FLI-E para un periodo demorado más largo (en total se valoran retrospectivamente cinco días) demostrando que éste poseía: a) una excelente consistencia interna para los dominios de náusea y vómitos; b) una validez aceptable con correlaciones moderadas a fuertes entre la puntuación de los dominios del FLI-E y otros endpoints independientes como el número de episodios de emesis, la puntuación de la náusea, el FACT-G, el uso de medicación de rescate; y, c) aceptable validez discriminativa.

Basalmente, no existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con impacto sobre la calidad de vida debido a las NVIQ entre las dos ramas de nuestro estudio, siendo los porcentajes registrados superiores a los de otros estudios probablemente debido a una población previamente expuesta a QT (mayor riesgo NVA).

Se constató un efecto deletéreo de las NVIQ del acondicionamiento sobre la calidad de vida en los dos grupos. Así, se observó un aumento del porcentaje de pacientes que comunicaron un impacto sobre la calidad de vida en las dos ramas tanto para los dominios de náuseas como de vómitos en la comparación del FLI-E basal con el

FLI-E que se completó 24 horas después de administrada la última dosis de QT. No obstante, éste aumento fue significativamente mayor en el grupo del granisetron comparado con el grupo del palonosetrón y aprepitant (ver tablas 27 Y 28).

Los resultados de otros estudios están en esta línea. *Marcacci et al.*<sup>227</sup> presentaron 15 pacientes, que recibieron acondicionamiento y TPH y emplearon palonosetrón como profilaxis antiemética, evaluados mediante FLI-E: un 55% de pacientes tuvieron un impacto en la calidad de vida en relación con las náuseas y vómitos del periodo demorado. Posteriormente, en un artículo del mismo autor<sup>212</sup> sobre la eficacia de una sola dosis frente a dos dosis de palonosetrón para altas dosis de QT y TPH, se estableció entre ambas una diferencia estadísticamente significativa en términos del FLI-E para náuseas con una mediana de aproximadamente 55 frente a 41 puntos a favor de la doble dosis. Lo que confirma que el peor control de la emesis (ya vimos que sobre las náuseas no existió diferencia) se asocia con un mayor impacto en el FLI-E.

Comparado con nuestro trabajo, *Marcacci et al.* no tuvieron en cuenta el estado basal de los pacientes, es decir, la situación de la que partían antes de iniciar el tratamiento QT. De hecho, en nuestro estudio se comprobó que basalmente, el porcentaje de pacientes con afectación en la calidad de vida por las náuseas y los vómitos fue respectivamente del 39% y 31% para palonosetrón con aprepitant y del 20% y del 31% para granisetron. Por ello, resulta necesario incluir una medida del estado basal de los pacientes en este aspecto para no obviar el efecto de las NVA y obtener un valor más realista de las NVIQ.

*Giralt et al.*<sup>18</sup> emplearon el cuestionario de Osoba para evaluar el impacto de las NVIQ sobre las funciones diarias. Un 29.2% y un 44% de los pacientes que recibieron respectivamente dos y tres dosis de palonosetrón presentaron impacto sobre las funciones diarias. En nuestro estudio, que evaluó la calidad de vida en función del FLI-E (ver figura 7), tres dosis de palonosetrón supusieron un 64% de los pacientes con impacto sobre su vida diaria tanto para las náuseas como para los vómitos. Estas diferencias podrían deberse a los distintos cuestionarios empleados (ver figura 8), presentando el cuestionario de Osoba preguntas más genéricas que el FLI-E y por otro lado, no estando éste validado por sí solo para valorar las NVIQ sino como parte del instrumento EORTC QLQ-C30.

*Patriarca et al.*<sup>183</sup>, en un estudio de 21 pacientes tratados con palonosetrón, aprepitant y dexametasona, registraron la calidad de vida en función de la limitación en la alimentación y la actividad del paciente en términos de lectura, ver la televisión y uso de teléfono. No existió ninguna restricción en la alimentación ni en la actividad diaria en un 54% y en un 57% de los días del periodo agudo respectivamente, mientras que este porcentaje descendió en los días posteriores a la quimioterapia a un 33% y un 41% respectivamente. *Deauna-Limayo et al.* describieron un peor QOL score (emplearon el módulo de Oso modificada) en lo que denominaron periodo extendido (a partir de las 72 horas de la quimioterapia) en 18 pacientes tratados también con el aprepitant, palonosetrón y dexametasona.

A diferencia de los estudios anteriores, nuestro trabajo centra las preguntas del cuestionario FLI-E en lo ocurrido durante los días de administración de QT, lo cual implica conjuntamente la emesis aguda y demorada. Una vez más, los estudios citados no especificaron si existió antes del acondicionamiento náuseas o vómitos que afectaron ya a la calidad de vida del paciente. Por último, hay que tener en cuenta como limitaciones del FLI-E que éste se realizó sobre pacientes ingresados y que el mero ingreso supone una restricción en la calidad y las funciones diarias del paciente. Con todas estas consideraciones en mente, parece confirmarse la asociación entre ausencia de vómitos y mejor calidad de vida y, en este sentido se obtuvieron mejores resultados con palonosetrón y aprepitant.

En resumen, el esquema de palonosetrón y aprepitant induce tasas de RC significativamente mayores comparado con granisetron tanto de forma global (61.5% versus 28.6%) como en el periodo agudo (92.3% versus 67.9%) como en el demorado (61.5% versus 28.6%). A pesar de mejorar la respuesta en el periodo demorado, ésta continuó siendo inferior a la del periodo agudo. Estos resultados son comparables o mejores que los obtenidos en otros estudios a pesar de no emplear corticoides como parte del régimen profiláctico antiemético, obviando así el riesgo de infección en estos pacientes.

Asimismo, se obtuvieron tasas de RC significativamente mayores en la rama del aprepitant y palonosetrón por conocidos grupos de riesgo (edad, sexo, consumo alcohol y

antecedente de NVIQ) y en términos de las quimioterapias más frecuentemente empleadas en nuestro estudio (BEAM y BuCy).

En consecuencia con estos hallazgos, las NVIQ supusieron un mayor impacto sobre la calidad de vida en la rama del granisetrón comparado con la de aprepitant con palonosetrón.

No obstante, el control de las náuseas con el tratamiento combinado no mejoró. No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los periodos en cuanto a náuseas significativas, si bien en el periodo demorado las diferencias entre ambos grupos tendieron hacia la significación estadística. Quizás debido a este menor control de las náuseas y a pesar de mostrar diferencias porcentuales notables, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas en términos de protección total, cuya definición incluyó la ausencia de náuseas significativas además de la ausencia de emesis y de medicación de rescate. Posiblemente, el mecanismo productor de las náuseas no sea idéntico al de la emesis y por ello la mejoría de la emesis no llevó aparejada una mejoría proporcional de las náuseas.



## **CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES**

---

## **CONCLUSIONES**

1. El régimen antiemético profiláctico en el acondicionamiento de TPH de palonosetrón a días alternos y aprepitant fue significativamente más eficaz en términos de respuestas completas que el estándar con granisetron en el periodo agudo (92.3% versus 67.9%,  $p=0.04$ ), en el demorado (61.5% versus 28.6%,  $p=0.02$ ) y a lo largo de todo el acondicionamiento (61.5% versus 28.6%,  $p=0.01$ ).
2. La proporción de pacientes sin emesis fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron palonosetrón y aprepitant en relación con la rama del granisetron tanto en el periodo agudo como en el demorado. Asimismo, la intensidad de la emesis fue significativamente menor con palonosetrón y aprepitant.
3. El número de pacientes que precisaron medicación antiemética de rescate durante el estudio fue cuatro veces inferior en los pacientes que recibieron palonosetrón y aprepitant en comparación con los que recibieron profilaxis con granisetron.
4. La probabilidad actuarial de permanecer sin vómitos durante el periodo de acondicionamiento fue significativamente superior con palonosetrón y aprepitant versus granisetron (61.5% versus 25.9%,  $p=0.01$ ).
5. No se encontraron diferencias entre las dos ramas en cuanto a la proporción de pacientes con náuseas o náuseas clínicamente significativas en ninguno de los periodos del estudio. Sin embargo, hubo una tendencia hacia un mayor control de las náuseas clínicamente significativas, tanto en términos de proporción de pacientes como de intensidad de las mismas, en el grupo que recibió palonosetrón y aprepitant.
6. La tasa de protección total fue mayor, aunque no alcanzó significación estadística, con palonosetrón y aprepitant que con granisetron en todos los periodos del estudio. La disminución de la tasa de protección total con respecto a la de respuesta completa refleja el peor control de las náuseas incluso con el esquema palonosetrón más aprepitant.
7. Palonosetrón y aprepitant mostraron su eficacia, en términos de respuesta completa, en los diferentes acondicionamientos utilizados. Del mismo modo, la eficacia de

este régimen, en relación a palonosetrón, fue mayor en los grupos de riesgo conocidos de NVIQ (edad <50años, sexo femenino, historia de NVIQ, no consumo de alcohol).

8. En términos de seguridad, no existieron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos clínicos, alteraciones analíticas ni tiempo hasta el injerto de granulocitos y plaquetas entre ambas ramas. El hipo debe considerarse como un efecto clínico adverso, reversible y asociado más típicamente al aprepitant.

9. El impacto de las náuseas y vómitos de la quimiorradioterapia del acondicionamiento sobre la calidad de vida, medido mediante el cuestionario FLI-E, fue menor en los pacientes tratados con palonosetrón y aprepitant en relación con los que recibieron granisetron.

## **CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA**

---

- <sup>1</sup> Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990 Feb;68(2):325-45.
- <sup>2</sup> Andrews PL, Sanger GJ. Abdominal vagal afferent neurons: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Curr Opin Pharmacol.* 2002 Dec;2(6):650-6.
- <sup>3</sup> Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008 Jun 5;358(23):2482-94.
- <sup>4</sup> Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med.* 2001 Dec 3;111 Suppl 8A:106S-112S.
- <sup>5</sup> Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, Pearce D, Merchant K, MacLeod AM, Ladduwahetty T, Keown L, Swain C, Baker R, Cascieri M, Ber E, Metzger J, MacIntyre DE, Hill RG, Hargreaves RJ. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology.* 1996;35(8):1121-9.
- <sup>6</sup> Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2006:823p.
- <sup>7</sup> Netter, FH. *Atlas of Human Anatomy.* 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 1997. 135 y 252p.
- <sup>8</sup> Kris MG, Cubeddu LX, Gralla RJ, Cupissol D, Tyson LB, Venkatraman E, Homesley HD. Are more antiemetic trials with a placebo necessary? Report of patient data from randomized trials of placebo antiemetics with cisplatin. *Cancer.* 1996 Nov 15;78(10):2193-8.
- <sup>9</sup> Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, O'Connell JP, Wertheim MS, Kelsen DP. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol.* 1985 Oct;3(10):1379-84.
- <sup>10</sup> Roila F, Donati D, Tamberi S, Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer.* 2002 Mar;10(2):88-95.

- <sup>11</sup> del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer*. 2000 Dec 1;89(11):2301-8.
- <sup>12</sup> Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer*. 2003 May; 39(8):1074-80.
- <sup>13</sup> Roscoe JA, Bushunow P, Morrow GR. 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* 2004; 101: 2701.
- <sup>14</sup> Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory Nausea and Vomiting. *Support Care Cancer*. 2011 Oct; 19(10):1533-8.
- <sup>15</sup> Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, Frauendorfer K; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Apr;46(4):485-501.
- <sup>16</sup> Annaloro C, Onida F, Lambertenghi Delilieri G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Expert Rev Hematol*. 2009 Dec;2(6):699-715.
- <sup>17</sup> Musso M, Scalone R, Crescimanno A, Bonanno V, Polizzi V, Porretto F, Bianchini C, Perrone T. Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Jan;45(1):123-7.
- <sup>18</sup> Giralt SA, Mangan KF, Maziarz RT, Bubalo JS, Beveridge R, Hurd DD, Mendoza FL, Rubenstein EB, DeGroot TJ, Schuster MW. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2011 Apr;22(4):939-46.

- <sup>19</sup> Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, Aapro MS, Gandara D, Lindley CM. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):103-9.
- <sup>20</sup> Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, Popovic W, Strupp J, Noy J, Einhorn L, Ettinger D, Bushnell W, Friedman C. Single dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1568-73.
- <sup>21</sup> López-Jiménez J, Martín-Ballesteros E, Sureda A, Uralburu C, Lorenzo I, del Campo R, Fernández C, Calbacho M, García-Belmonte D, Fernández G. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. *Haematologica.* 2006 Jan;91(1):84-91.
- <sup>22</sup> Walsh T, Morris AK, Holle LM, Callander N, Bradshaw P, Valley AW, Clark G, Freytes CO. Granisetron vs ondansetron for prevention of nausea and vomiting in hematopoietic stem cell transplant patients: results of a prospective, double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Dec;34(11):963-8.
- <sup>23</sup> Pielichowski W, Barzal J, Gawronski K, Mlot B, Oborska S, Wasko-Grabowska A, Rzepecki P. A triple-drug combination to prevent nausea and vomiting following BEAM chemotherapy before autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):3107-10.
- <sup>24</sup> Abbott B, Ippoliti C, Bruton J, Neumann J, Whaley R, Champlin R. Antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone in bone marrow transplant patients receiving chemotherapy and total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Feb;23(3):265-9.
- <sup>25</sup> Orchard PJ, Rogosheske J, Burns L, Rydholm N, Larson H, DeFor TE, Ramsay NK, Weisdorf D. A prospective randomized trial of the anti-emetic efficacy of ondansetron and granisetron during bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5(6):386-93.
- <sup>26</sup> Ballen KK, Hesketh AM, Heyes C, Becker PS, Emmons RV, Fogarty K, LaPointe J, Liu Q, Hsieh CC, Hesketh PJ. Prospective evaluation of antiemetic outcome following high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell support. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Dec;28(11):1061-6.

- <sup>27</sup> Rzepecki P, Pielichowski W, Oborska S, Barzal J, Mlot B. Palonosetron in prevention of nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy before haematopoietic stem cell transplantation-single center experience. *Transplant Proc.* 2009 Oct;41(8):3247-9.
- <sup>28</sup> Paul B, Trovato JA, Thompson J, Badros AZ, Goloubeva O. Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract.* 2010 Mar;16(1):45-51.
- <sup>29</sup> Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, du Bois A, Tonato M. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. *Support Care Cancer.* 2005 Feb;13(2):80-4.
- <sup>30</sup> Kris MG, Urba SG, Schwartzberg LS. Clinical roundtable monograph. Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a post-MASCC 2010 discussion. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2011 Jan;9(1):suppl 1-15.
- <sup>31</sup> Ettinger D. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis v.1.2012.*: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
- <sup>32</sup> American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2932-47.
- <sup>33</sup> Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, Espersen BT. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity- state of the art. *Support Care Cancer.* 2011 Mar;19 Suppl 1:S43-7.
- <sup>34</sup> Schwartzberg LS, Jacobs P, Matsouka P, Azevedo W, Pinto A. The role of second-generation 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in hematological malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Jul;83(1):59-70.



- <sup>35</sup> Tendas A, Sollazzo F, Bruno A, Cupelli L, Niscola P, Pignatelli AC, Dentamaro T, de Fabritiis P, Arcese W. Obstacles to managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in high-dose chemotherapy with stem cell transplant. *Support Care Cancer*. 2012 May;20(5):891-2.
- <sup>36</sup> Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4189-98.
- <sup>37</sup> Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. *The EBMT Handbook. Haemopoietic Stem Cell Transplantation*. 2<sup>nd</sup> ed. European School of Haematology; 2008.
- <sup>38</sup> Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, Lupattelli M, Frata P, Spagnesi S, Frisio ML, Mandoliti G, Malinverni G, Trippa F, Fabbietti L, Parisi S, Di Palma A, De Vecchi P, De Renzis C, Giorgetti C, Bergami T, Orecchia R, Portaluri M, Signor M, Di Gennaro D; Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy - IGARR. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: Analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol*. 2010 Jan;94(1):36-41.
- <sup>39</sup> Feyer PC, Maranzano E, Molassiotis A, Roila F, Clark-Snow RA, Jordan K; MASCC/ESMO. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV):MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy:update 2009. *Support Care Cancer*. 2011 Mar;19 Suppl 1:S5-14.
- <sup>40</sup> Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):30-8.
- <sup>41</sup> Doherty KM. Closing the gap in prophylactic antiemetic therapy: patient factors in calculating the emetogenic potential of chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 1999 Jul;3(3):113-9.
- <sup>42</sup> Hesketh PJ. Treatment of chemotherapy-induced emesis in the 1990s: impact of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Support Care Cancer*. 1994 Sep;2(5):286-92.
- <sup>43</sup> Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ; Aprepitant Protocol 052 Study Group. The oral NK1 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. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4112-9.

<sup>44</sup> Liaw CC, Chang HK, Liao CT, Huang JS, Lin YC, Chen JS. Reduced maintenance of complete protection from emesis for women during chemotherapy cycles. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):12-5.

<sup>45</sup> Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD, Taylor A, Evans JK, Horgan KJ. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer*. 2006 Apr;14(4):354-60.

<sup>46</sup> Fraunholz I, Grau K, Weiss C, Rödel C. Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2011 Jan;187(1):1-6.

<sup>47</sup> Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010 Sep;18(9):1171-7.

<sup>48</sup> Martin M, Diaz-Rubio E. Emesis during past pregnancy: a new prognostic factor in chemotherapy-induced emesis. *Ann Oncol*. 1990;1(2):152-3.

<sup>49</sup> Morrow GR. The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 1985 Jun 15;55(12):2766-70.

<sup>50</sup> D'Acquisto R, Tyson LB, Gralla RJ. The influence of a chronic high alcohol intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1986;5:257.

<sup>51</sup> Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R. Decreased cisplatin induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *N Engl J Med*. 1983 Sep 29;309(13):796.

<sup>52</sup> Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998 May;6(3):244-7.

- <sup>53</sup> Stockhorst U, Enck P, Klosterhalfen S. Role of classical conditioning in learning gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 7;13(25):3430-7.
- <sup>54</sup> Bobbjerg DH. The continuing problem of post chemotherapy nausea and vomiting: contributions of classical conditioning. *Auton Neurosci*. 2006 Oct 30;129(1-2):92-8.
- <sup>55</sup> Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, Rosler N, Schelenz C, Possinger K, Roots I, Brockmoller J. Variations in the 5hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2147-55.
- <sup>56</sup> Kaiser R, Sezer O, Papiés A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, Possinger K, Roots I, Brockmüller J. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytrptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2wD6 genotypes. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2805-11.
- <sup>57</sup> Mir O, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Giroux J, Coriat R, Cessot A, Ropert S, Goldwasser F, Gaillard R. Interaction between serotonin reuptake inhibitors, 5-HT3 antagonists, and NK1 antagonists in cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a case–control study. *Support Care Cancer*. 2012 Sep;20(9):2235-9.
- <sup>58</sup> Davis JM, Rowley SD, Braine HG, Piantadosi S, Santos GW. Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood*. 1990 Feb 1;75(3):781-6.
- <sup>59</sup> Zambelli A, Poggi G, Da Prada G, Pedrazzoli P, Cuomo A, Miotti D, Perotti C, Preti P, Robustelli della Cuna G. Clinical toxicity of cryopreserved circulating progenitor cells infusion. *Anticancer Res*. 1998 Nov-Dec;18(6B):4705-8.
- <sup>60</sup> Alessandrino P, Bernasconi P, Caldera D, Colombo A, Bonfichi M, Malcovati L, Klersy C, Martinelli G, Maiocchi M, Pagnucco G, Varettoni M, Perotti C, Bernasconi C. Adverse events occurring during bone marrow or peripheral blood progenitor cell infusión: analysis of 126 cases. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Mar;23(6):533-7.

<sup>61</sup> Windrum P, Morris TC, Drake MB, Niederwieser D, Ruutu T; EBMT Chronic Leukaemia Working Party Complications Subcommittee. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Oct;36(7):601-3.

<sup>62</sup> Stroncek DF, Fautsch SK, Lasky LC, Hurd DD, Ramsay NK, McCullough J. Adverse reactions in patients transfused with cryopreserved marrow. *Transfusion.* 1991 Jul-Aug;31(6):521-6.

<sup>63</sup> Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic Anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004 Dec;37(6):1115-26.

<sup>64</sup> Ozdemir E, Akgedik K, Akdogan S, Kansu E. The lollipop with strawberry aroma may be promising in reduction of infusion-related nausea and vomiting during the infusion of cryopreserved peripheral blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Dec;14(12):1425-8.

<sup>65</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (España). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68867&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

<sup>66</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (España). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62686&formato=pdf&formulario=FICHAS>

<sup>67</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (España). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65091&formato=pdf&formulario=FICHAS>

<sup>68</sup> European Medicines Agency [Internet]. An agency of the European Union; c1995-2012. Find Medicine [citado 2012 Sep 5]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

- <sup>69</sup> Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Disponible en: <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/vademecum/2011/mylan/metotrexato-FT.pdf>
- <sup>70</sup> Carreras E. Manual de Trasplante Hematopoyético. Capítulo 5.2. López Jiménez. Cuarta edición. Barcelona: Escofet Zamora SL; 2010. 395 p.
- <sup>71</sup> Tendas A. Epidemiology of pain in haemopoietic stem cell transplantation: result of a day-by-day pain assessment tool. Bone Marrow Transplant 45 (Suppl 2): S1-S427, Abstracts of EBMT 2010. March 21-14, 2010, Wien (Oesterreich).
- <sup>72</sup> Lindley CM, Bernard S, Fields SM. Incidence and duration of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the outpatient oncology population. J Clin Oncol. 1989 Aug;7(8):1142-9.
- <sup>73</sup> Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, Tattersall MH. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. Ann Oncol. 1996 Feb;7(2):189-95.
- <sup>74</sup> de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. Br J Cancer. 1997;76(8):1055-61.
- <sup>75</sup> Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, Daniele B, De Pouvourville G, Rubenstein EB, Daugaard G. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. Cancer. 2004 May 15;100(10):2261-8.
- <sup>76</sup> Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present and future recommendations. Oncologist. 2007 Sep;12(9):1143-50.
- <sup>77</sup> Tendas A, Sollazzo F, Niscola P, Cupelli L, Carlo C, Mauroni MR, Ciaralli I, D'apolito A, Pillozzi V, Cacciaraiichi S, Viggiani C, Pignatelli A, Anniballi O, Mengarelli A, Dentamaro T, De fabritiis P, Arcese W on behalf of the Rome Transplant Network Quality of Life Working Party. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients after haematopoietic stem cell

transplantation: adherence to guidelines and costs analysis from the Quality of Life Working Party of the Rome Transplant Network. [abstract]. Presented at: 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Geneva (Switzerland); 2012 April 03. *Bone Marrow Transplant* 47:S459–S470.

<sup>78</sup> Tendas A, Sollazzo F, Niscola P, Cupelli L, Mauroni MR, D'Apollito A, Pillozzi V, Cacciaraiichi S, Viggiani C, Pignatelli AC, Annibali O, Mengarelli A, Dentamaro T, de Fabritiis P, Arcese W; on behalf of Rome Transplant Network Quality of Life Working Party. Adherence to recommendation for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis: the proposal of a score. *Support Care Cancer*. 2012 Aug;1.

<sup>79</sup> Fernández-Ortega P, Caloto MT, Chirveches E, Marquilles R, Francisco JS, Quesada A, Suárez C, Zorrilla I, Gómez J, Zabaleta P, Nocea G, Llombart-Cussac A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. *Support Care Cancer*. 2012 Dec;20(12):3141-8.

<sup>80</sup> Farrell C, Brearley SG, Pilling M, Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support Care Cancer*. 2012 May;19.

<sup>81</sup> Streiner DL, Norman GR. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. 2nd ed. New York; Oxford University Press; 1995.

<sup>82</sup> Brearley SG, Clements CV, Molassiotis A. A review of patient self-report tools for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2008 Nov;16(11):1213-29.

<sup>83</sup> Morrow GR. A patient report measure for the quantification of chemotherapy induced nausea and emesis: psychometric properties of the Morrow assessment of nausea and emesis (MANE). *Br J Cancer Suppl*. 1992 Dec;19:S72-4.

<sup>84</sup> Rhodes VA, McDaniel RW. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum*. 1999 Jun;26(5):889-94.

- <sup>85</sup> Molassiotis A, Coventry PA, Stricker CT, Clements C, Eaby B, Velders L, Rittenberg C, Gralla RJ. Validation and Psychometric Assessment of a Short Clinical Scale to Measure Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: The MASCC Antiemesis Tool. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Aug;34(2):148-59.
- <sup>86</sup> Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, Padhye NS, Neumann J, Gning I, Aleman A, Giralt S, Cleeland CS. Symptoms and Quality of Life in Diverse Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Aug;44(2):168-80.
- <sup>87</sup> Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C. Validation of a 5-day recall version of the Functional Living Index-Emesis (FLI-E) quality of life questionnaire for chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer.* 2003 Aug;11(8):522-7.
- <sup>88</sup> Pearson, Blumentals, Martin, Carides, Horgan, Wittreich, Gertz, Lindley. Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting. [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 2000 (abstr 2384).
- <sup>89</sup> Martin CG, Rubenstein EB, Elting LS, Kim YJ, Osoba D. Measuring chemotherapy-induced nausea and emesis. *Cancer.* 2003 Aug 1;98(3):645-55.
- <sup>90</sup> Yoshikawa T, Yoshida N, Hosoki K. Involvement of dopamine D3 receptors in the area postrema in R(+)-7-OH-DPAT-induced emesis in the ferret. *Eur J Pharmacol.* 1996 Apr 22;301(1-3):143-9.
- <sup>91</sup> Osinski MA, Uchic ME, Seifert T, Shaughnessy TK, Miller LN, Nakane M, Cox BF, Brioni JD, Moreland RB. Dopamine D2, but not D4, receptor agonists are emetogenic in ferrets. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005 May;81(1):211-9.
- <sup>92</sup> Darmani NA, Zhao W, Ahmad B. The role of D2 and D3 dopamine receptors in the mediation of emesis in *Cryptotis parva* (the least shrew). *J Neural Transm.* 1999;106(11-12):1045-61.
- <sup>93</sup> Sanger GJ, Andrews PLR. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Auton Neurosci.* 2006 Oct 30;129(1-2):3-16.

- <sup>94</sup> Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. *Drugs*. 1983 Feb;25 Suppl 1:35-51.
- <sup>95</sup> Moertel CG, Reitemeier RJ, Gage RP. A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. *JAMA*. 1963 Oct 12;186:116-8.
- <sup>96</sup> Lindley C, Goodin S, McCune J, Kane M, Amamoo MA, Shord S, Pham T, Yowell S, Laliberte K, Schell M, Bernard S, Socinski MA. Prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately high to highly emetogenic chemotherapy – comparison of ondansetron, prochlorperazine, and dexamethasone. *Am J Clin Oncol*. 2005 Jun;28(3):270-6.
- <sup>97</sup> Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW Jr et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905–9.
- <sup>98</sup> Tsavaris NB, Papaioannou D, Beldecos D, Kakoliris S, Mylonakis N, Karvounis N, Komitsopoulou P, Karagiaouris P, Sarmas J, Tzannou I, et al. Comparison of antiemetic activity of chlorpromazine and high doses of metoclopramide in cisplatin-based chemotherapy. *Acta Oncol*. 1990;29(8):1005-9.
- <sup>99</sup> Grunberg SM, Gala KV, Lampenfeld M, Jamin D, Johnson K, Cariffe P, Strych D, Krailo M. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind crossover study. *J Clin Oncol*. 1984 Jul;2(7):782-7.
- <sup>100</sup> Silvey L, Carpenter JT, Wheeler RH, Lee J, Conolley C. A randomized comparison of haloperidol plus dexamethasone versus prochlorperazine plus dexamethasone in preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *JCO* September 1988 vol. 6 no. 9 1397-1400.
- <sup>101</sup> Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013 Jan:12.



- <sup>102</sup> Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andrés-Trelles F. Velázquez Farmacología. 16<sup>o</sup> Edición. Madrid: McGraw-Hill;1996.729p.
- <sup>103</sup> Tramer MR, Carroll D, Campbell FA. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 16-21.
- <sup>104</sup> McEvoy GK. AHFS Drug Information. 2299, 2798, 2800, 2850. 2004. American Society Of Health System Pharmacist, Bethesda. ISBN: 1585280585.
- <sup>105</sup> Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, Groshen S. 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*. 1987 Dec 1;60(11):2816-22.
- <sup>106</sup> Jacobsen PB, Redd WH. The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. *Cancer Invest*. 1988;6(3):329-36.
- <sup>107</sup> Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Kelsen DP, Reilly LK, Groshen S, Bosl GJ, Kalman LA. Improved control of cisplatin-induced emesis with high-dose metoclopramide and with combinations of metoclopramide, dexamethasone, and diphenhydramine. Results of consecutive trials in 255 patients. *Cancer*. 1985 Feb 1;55(3):527-34.
- <sup>108</sup> Gareth J. Sanger a, Paul L.R. Andrews. Review. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 129 (2006) 3–16.
- <sup>109</sup> Ho CM, Ho ST, Wang JJ, Tsai SK, Chai CY. Dexamethasone has a central antiemetic mechanism in decerebrated cats. *Anesth Analg*. 2004 Sep;99(3):734-9.
- <sup>110</sup> Suzuki T, Sugimoto M, Koyama H, Mashimo T, Uchida I.. Inhibitory effect of glucocorticoids on human-cloned 5-hydroxytryptamine3A receptor expressed in xenopus oocytes. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):660-5.
- <sup>111</sup> Baker JJ, Lokey JL, Price NA, Winokur SH, Bowen J, Taylor A. Nabilone as an antiemetic. *N Engl J Med*. 1979 Sep 27;301(13):728.

- <sup>112</sup> Rich, W.M., Abduehayoglu, G., DiDaia, P.J., 1980. Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy—a pilot study. *Gynecol.Oncol.* 9, 193–198.
- <sup>113</sup> Apro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1981;7(1):11-4.
- <sup>114</sup> Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3409.
- <sup>115</sup> Vardy J, Chiew KS, Galica J, Pond GR, Tannock IF. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2006 Apr 10;94(7):1011-5.
- <sup>116</sup> Brunet S. Tratamiento de acondicionamiento. En: *Manual de Trasplante Hematopoyético.* 3<sup>o</sup> Edición. Eds: Carrera E. Barcelona 2004: 227-32.
- <sup>117</sup> Prentice HG, Kibbler K, Prentice AG. Towards a targeted risk based antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Hematol* 2000; 110:273-84.
- <sup>118</sup> Gilbert CJ, Ohly KV, Rosner G, Peters WP. Randomized, double-blind comparison of a prochlorperazine based versus a metoclopramide-based antiemetic regimen in patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Cancer.* 1995 Dec 1;76(11):2330-7.
- <sup>119</sup> Miner WD, Sanger GJ. Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br J Pharmacol.* 1986 Jul;88(3):497-9.
- <sup>120</sup> del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11):2301-8.
- <sup>121</sup> Mendarte L, Aguas CM, Martinez BE et al (2000) Meta-analysis of granisetron versus ondansetron: efficacy and safety in the prevention of acute emesis induced by high dose cisplatin containing schedules. *Med Clin (Barcelona)* 115:456–460

- <sup>122</sup> Barrajon E, Gasent J (2000) A metaanalysis of randomized trials evaluating ondansetron (O), granisetron (G) and tropisetron (T). Proc ASCO 2000 Annual Meeting; (Abstr 2415)
- <sup>123</sup> Apro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, Bertoli LF, Yunus F, Morrica B, Lordick F, Macciocchi A. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2006 Sep;17(9):1441-9.
- <sup>124</sup> Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, Inoue K, Kitagawa C, Ogura T, Mitsuhashi S. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009 Feb;10(2):115-24.
- <sup>125</sup> Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macciocchi A, Grunberg S; 99-04 Palonosetron Study Group. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetrón, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer.* 2003 Dec 1;98(11):2473-82.
- <sup>126</sup> Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Apro M. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetrón with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003 Oct;14(10):1570-7.
- <sup>127</sup> Zhou Likun,<sup>a</sup> Jing Xiang,<sup>b</sup> Ba Yi,<sup>a</sup> Duan Xin,<sup>c</sup> and Zheng Liu Tao. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. *Oncologist.* 2011 February; 16(2): 207–216.
- <sup>128</sup> Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, Zhang, Rubenstein J, Sebastiani S, Cantoreggi S, Snyder SH, Slusher B. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):469-78.

<sup>129</sup> Rojas C, Thomas AG, Stathis AJ, Zhang M, Rubenstein EB, Sevastiani S, Cantoreggi S, Slusher BS. Palonosetron triggers 5-HT<sub>3</sub> receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jan 25;626(2-3):193-9.

<sup>130</sup> Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3409.

<sup>131</sup> Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2937.

<sup>132</sup> Italian Group For Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725.

<sup>133</sup> Olver, Paska, Depierre, Seitz, Steward, Goedhals, McQuade, McRae, Wilkinson. A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. *Annals of Oncology:* 945-952, 1996.

<sup>134</sup> Yu Z, Liu W, Wang L, Liang H, Huang Y, Si X, Zhang H, Liu D, Zhang H. The efficacy and safety of palonosetron compared with granisetron in preventing highly emetogenic chemotherapy-induced vomiting in the Chinese cancer patients: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel, comparative clinical trial. *Support Care Cancer.* 2009 Jan;17(1):99-102.

<sup>135</sup> Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M, Hatzichristou H, Tsousis S, Efremidis AP. A phase II study of ondansetron as antiemetic prophylaxis in patients receiving high dose polychemotherapy and stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 1995 Sep;3(5):301-6.

<sup>136</sup> Abbott B, Ippoliti C, Hecth D, Bruton J, Whaley B, Champlin R. Granisetron (Kytril) for antiemetic control in bone marrow transplant (BMT) patients receiving highly emetogenic chemotherapy with total body irradiation (ICT). *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jun;25(12):1279-83.

- <sup>137</sup> Frakes LA, Brehm TL, Kosty MP, Miller WE, McMillan RL, Mason J, Meisenberg BR. An all oral antiemetic regimen for patients undergoing high dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Sep;20(6):473-8.
- <sup>138</sup> Belkacémi Y, Ozsahin M, Pène F, Rio B, Sutton L, Laporte JP, Touboul E, Gorin NC, Laugier A. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation: efficacy and safety of granisetron in the prophylaxis and control of radiation-induced emesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Aug 1;36(1):77-82.
- <sup>139</sup> Fauser AA, Russ W, Bischoff M. Oral dolasetron mesilate (MDL 73,147EF) for the control of emesis during fractionated total-body irradiation and high-dose cyclophosphamide in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 1997 May;5(3):219-22.
- <sup>140</sup> Or R, Drakos P, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik J, Cass Y. The anti-emetic efficacy/tolerability of tropisetron in patients conditioned with high-dose chemotherapy [with and without total body irradiation] prior to bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 1994 Jul;2(4):245-8.
- <sup>141</sup> Barbounis V, Koumakis G, Hatzichristou H, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis A. The anti-emetic efficacy of tropisetron plus dexamethasone in patients treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 1999 Mar;7(2):79-83.
- <sup>142</sup> Assanelli AA, Agazzi S, Soliman C. Palonosetron (Aloxi): a single-center experience in the prevention of emesis in patients affected by haematological malignancies. *Haematologica* 2009; 96 (Suppl. 2): 187, abstract 0465.
- <sup>143</sup> Ripaldi M, Parasole R, De Simone G, D'Amico MR, Migliorati R, Zanotta G, Loffredo G, Petruzzello F, Poggi V. Palonosetron to prevent nausea and vomiting in children undergoing BMT. Efficacy and Safety. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Feb; 1-2.
- <sup>144</sup> Bosi A, Guidi S, Messori A, Saccardi R, Lombardini L, Vannucchi AM, Fanci R, Rossi-Ferrini P. Ondansetron versus chlorpromazine for preventing emesis in bone marrow transplant recipients: a double-blind randomized study. *J Chemother.* 1993 Jun;5(3):191-6.

- <sup>145</sup> Agura ED, Brown MC, Schaffer R, Donaldson G, Shen DD. Antiemetic efficacy and pharmacokinetics of intravenous ondansetron infusion during chemotherapy conditioning for bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1995 Aug;16(2):213-22.
- <sup>146</sup> Okamoto S, Takahashi S, Tanosaki R, Sakamaki H, Onozawa Y, Oh H, Miyawaki S, Kimura Y, Toyama K, Ikeda Y, Asano S. Granisetron in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Bone Marrow Transplant.* 1996 May;17(5):679-83.
- <sup>147</sup> Crenier L, Lemoine F, Bastin G. A comparative study on the efficacy of the different 5-HT3 antagonists to control acute emesis in blood stem cells transplantation. *Support Care Cancer.* 1996; 4:253.
- <sup>148</sup> Kalaycio M, Mendez Z, Pohlman B, Overmoyer B, Boparai N, Jones E, Bolwell B. Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1998;124(5):265-9.
- <sup>149</sup> Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, Frankel SR, Raschko J. Double blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 26: 203–210.
- <sup>150</sup> Bubalo J, Seelig F, Karbowicz S, Maziarz RT. Randomized open label trial of dolasetron for the control of nausea and vomiting associated with high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(8):439-45.
- <sup>151</sup> Fox-Geiman M, Fisher SG, Kiley K, McLean M, Fletcher-Gonzalez D, Rocznik L et al Double-blind randomized comparison of oral granisetron and i.v. ondansetron for regimen-related nausea and vomiting (N/V) in patients undergoing stem cell transplants. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 592a.
- <sup>152</sup> Lacerda JF, Martins C, Carmo JA, Lourenço MF, Araújo Pereira ME, Rodrigues A, Juncal C, Lacerda JM. Randomized trial of ondansetron, granisetron, and tropisetron in the prevention of acute nausea and vomiting. *Transplant Proc.* 2000 Dec;32(8):2680-1.

- <sup>153</sup> Slaby J, Trnny M, Prochazka B, Klener P (2000) Antiemetic efficacy of three serotonin antagonists during high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in malignant lymphoma. *Neoplasma* 47: 319–322.
- <sup>154</sup> dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Sep 5;104(17):1280-92.
- <sup>155</sup> Hargreaves R, Ferreira JC, Hughes D, Brands J, Hale J, Mattson B, Mills S. Development of aprepitant, the first neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar;1222:40-8.
- <sup>156</sup> Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan;39(1):77-85.
- <sup>157</sup> Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, Schmidt C, Taylor A, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer.* 2003 May 1;97(9):2290-300.
- <sup>158</sup> McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, Hesney M, Lines CR, Petty KJ, Deutsch PJ, Murphy MG, Gottesdiener KM, Goldwater DR, Blum RA. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jul;74(1):17-24.
- <sup>159</sup> de Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 370–378.
- <sup>160</sup> Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, van Dyck K, Majumdar A, Panebianco D, de Smet M, Ahmed T, Murphy MG, Gottesdiener KM, Cocquyt V, van Belle S. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Jun;55(6):609-16.

- <sup>161</sup> Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S, Murphy GM, van Noort C, de Bruijn P, Verweij J. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 407–412.
- <sup>162</sup> Egerer G, Eisenlohr K, Gronkowski M, Burhenne J, Riedel KD, Mikus G. The NK<sub>1</sub> receptor antagonist aprepitant does not alter the pharmacokinetics of high-dose melphalan chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;70(6):903-7.
- <sup>163</sup> Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D, Hesney M, Petty KJ, Goldberg MR, Murphy MG, Gottesdiener KM, Hustad CM, Lates C, Kraft WK, Van Buren S, Waldman SA, Greenberg HE. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther*. 2003 May;25(5):1407-19.
- <sup>164</sup> Shah AK, Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT Jr. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2005 Apr;21(4):595-601.
- <sup>165</sup> Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F; Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3090-8.
- <sup>166</sup> U.S. Food and Drug Administration. 2009. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021549s015lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021549s015lbl.pdf)
- <sup>167</sup> Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011 Sep-Oct;9(5):188-95.
- <sup>168</sup> de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ. Addition of the oral NK<sub>1</sub> antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4105-11.



- 
- <sup>169</sup> Tremat-Lukats IW, González-Barboteo J, Bruera E, Brescia FJ. Meta-analysis of neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting [abstract]. *J Clin Oncol* 2004, 22 (Suppl 14). Abstract 8047. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cqi/content/abstract/22/14/Suppl/804>.
- <sup>170</sup> Reddy GK, Gralla RJ, Hesketh PJ. Novel neurokinin-1 antagonists as antiemetics for the treatment of chemotherapy-induced emesis .2006. *Support Care Canc Ther* 3 (3): 140-142.
- <sup>171</sup> Domingues D, Oliveira E, Correia M, Grades P. Combination of Aprepitant with standard antiemetics to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lymphoma receiving high-dose chemotherapy. Presented at: 34<sup>th</sup> European Group for Blood and Marrow Transplantation; March 30-April 2, 2008; Florence, Italy. Abstract P1235.
- <sup>172</sup> Bubalo JS, Leis JF, Curtin PT, Maziarz RT, Kovascovics TJ, Meyers G. *et al.* A randomized, double-blinded, pilot trial of aprepitant added to standard antiemetics during conditioning therapy for hematopoietic stem cell transplant. *J Clin Oncol* 2007; 25 (suppl): Abstr 9112.
- <sup>173</sup> Mittaine B, Recchia E, Haure H, Marie J-P. Aprepitant to control nausea and vomiting during myeloablative conditioning regimens [abstract]. Presented at: 23<sup>rd</sup> European Group for Blood and Marrow Transplantation; March 25-28, 2007; Lyon, France. Abstract P1026.
- <sup>174</sup> Abidi MH, Tajeja N, Ayash L, Abrams J, Ratanatharathorn V, Al-Kadhimi Z, Lum L, Cronin S, Ventimiglia M, Uberti J Aprepitant for prevention of nausea and vomiting secondary to high-dose cyclophosphamide administered to patients undergoing autologous peripheral blood stem cells mobilization: a phase II trial. *Support Care Cancer*. 2011 Dec 23.
- <sup>175</sup> Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Go A, Smith SE, Rodriguez TE. Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective, Randomized Trial of Aprepitant used with Highly Emetogenic Preparative Regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jul 31.
- <sup>176</sup> Jordan K, Jahn F, Jahn P, Behlendorf T, Stein A, Ruessel J, Kegel T, Schmoll HJ. The NK-1 receptor-antagonist aprepitant in high-dose chemotherapy (high-dose melphalan and high-dose T-
-

---

ICE: paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, etoposide): efficacy and safety of a triple antiemetic combination. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jun;46(6):784-9.

<sup>177</sup> Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, Ferguson S, Ginkel A, Charu V. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J Support Oncol*. 2006 Sep;4(8):403-8.

<sup>178</sup> Longo F, Mansueto G, Lapadula V, De Sanctis R, Quadrini S, Grande R, Gori B, Altavilla A, D'Antoni I, Del Signore E, Stumbo L, De Luca C, Cimadon B, Cortesi E, Gamucci T, Di Seri M. Palonosetron plus 3-day aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1159-64.

<sup>179</sup> Longo F, Mansueto G, Lapadula V, Stumbo L, Del Bene G, Adua D, De Filippis L, Bonizzoni E, Quadrini S. Combination of aprepitant, palonosetron and dexamethasone as antiemetic prophylaxis in lung cancer patients receiving multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Pract*. 2012 Aug;66(8):753-757.

<sup>180</sup> Schwartzberg L, Jackson J, Jain G, Balu S, Buchner D. Impact of 5-HT(3) RA selection within triple antiemetic regimens on uncontrolled highly emetogenic chemotherapy-induced nausea/vomiting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Aug;11(4):481-8.

<sup>181</sup> Pielichowski W, Gawronski K, Mlot B, Oborska S, Wasko-Grabowska A, Rzepecki P. Triple drug combination in the prevention of nausea and vomiting following busulfan plus cyclophosphamide chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J BUON*. 2011 Jul-Sep;16(3):541-6.

<sup>182</sup> Deauna-Limayo D, Aljitawi O, Wick J, Ganguly J, Abhyankar S, McGuirk J. Multi-day palonosetron, aprepitant, low dose dexamethasone in prevention of nausea/emesis among patients with myeloma/lymphoma undergoing autologous stem cell transplant (ASCT). MASCC/ISOO. 2011 International Symposium. June 23-25, 2011, Greece. Disponible en: <http://www.multiwebcast.com/mascc/2011/athens/7421/>

<sup>183</sup> Patriarca F, Medeot M, Venturini M, Battista ML, Simeoni E, Dozzo M, Nin C, Fanin R. Effectiveness of a three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron and aprepitant for the

prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by high-dose therapy before haematopoietic stem cell transplantation [abstract]. 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Disponible en: [http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=122680&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=138&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=122680&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=138&XNMASKEN_ID=900)

<sup>184</sup> Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D; ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol.* 2010;21(5):232–43.

<sup>185</sup> Brunet S. Tratamiento de acondicionamiento. En: *Manual de Trasplante Hematopoyético*. 3<sup>o</sup> Edición. Eds: Carrera E. Barcelona 2004: 227-232p.

<sup>186</sup> Prentice HG, Kibbler K, Prentice AG. Towards a targeted risk based antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Hematol* 2000; 110:273-84.

<sup>187</sup> Allen K. The vomiting child- what to do and when to consult. *Aust Fam Physician.* 2001 Sep; 36 (9); 684-7.

<sup>188</sup> Frese T, Klauss S, Hermann K, Sandholzer H. Nausea and vomiting as the reasons for encounter in general practice. *J Clin Med Res.* 2011 Feb 12; 3 (1): 23-29.

<sup>189</sup> Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonists. *Ann Pharmacother.* 2003 Sep;37(9):1276-86.

<sup>190</sup> Gonullu G, Demircan S, Demirag MK, Erdem D, Yucel I. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012 Jul;20(7):1435-9.

<sup>191</sup> Yavas C, Dogan G, Yavas M, Araz O, Yavas O. Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Support Care Cancer.* 2012 Oct;20(10):2343-7.

<sup>192</sup> Coates A, Abraham S, Kaye SB et al. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 203–208.

<sup>193</sup> Chueh-Chuan Yen, Ruey-Kuen Hsieh, Tzeon-Jye Chiou, Jin-Hwang Liu, Frank S. Fang, Wei-Shu Wang, Shiao-Lin Tung, Cheng-Hwai Tzeng and Po-Min Chen. Navoban (Tropisetron, ICS 205-930) and Dexamethasone Combination in the Prevention of Vomiting for Patients Receiving Preconditioning High-dose Chemotherapy Before Marrow Transplantation. *Jpn J CUn Oncol* 1998;28(2)129-133.

<sup>194</sup> Mehta NH, Reed CM, Kuhlman C, Weinstein HJ, Parsons SK. Controlling conditioning-related emesis in children undergoing bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum*. 1997 Oct;24(9):1539-44.

<sup>195</sup> Haiderali, Menditto, Good, Teitelbaum, Wegner. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a US population. *Support Care Cancer* (2011) 19:843–851.

<sup>196</sup> Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macchicchi A, Grunberg S. 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* 98, 2473-2482.

<sup>197</sup> Gralla R, Lichinitster M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macchicchi A, Aapro M. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14, 1570-1577.

<sup>198</sup> Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al.: Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 19 (6): 1759-67, 2001.

- <sup>199</sup> Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, et al.: Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer* 94 (11): 3032-41, 2002.
- <sup>200</sup> Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*. 2004;64(7):777-94.
- <sup>201</sup> Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T, Chan CY. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(6):1000-6.
- <sup>202</sup> López Jiménez J, de la Cámara R. Tratamiento de soporte en el paciente oncohematológico. Madrid; Grupo Editorial Entheos. 2006; 31p.
- <sup>203</sup> Santos GW. *Semin Oncol*. 1993 Aug;20(4 Suppl 4):12-6; quiz 17. The development of busulfan/cyclophosphamide preparative regimens. Bone Marrow Transplantation Program, Johns Hopkins Oncology Center, Baltimore, MD 21287.
- <sup>204</sup> Mattiuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA; Bekele BN, Xiao L, Cabanillas M, Borthakur G, O'Brien S, Kantarjian H. Daily Palonosetron Is Superior to Ondansetron in the Prevention of Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer* 2010.
- <sup>205</sup> Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:479-491.
- <sup>206</sup> Einhorn LH, Grunberg SM, Rapoport B, Rittenberg C, Feyer P. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and additional topics consisting of rescue antiemetics and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: review and consensus statement. *Support Care Cancer*. 2011 Mar;19 Suppl 1:S1-4.
- <sup>207</sup> Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, Evans JK, Blum RA. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol*. 2004 Mar;44(3):215-23.

- <sup>208</sup> Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Aapro M. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*. 2003 Oct;14(10):1570-7.
- <sup>209</sup> Prentice HG. Granisetron in the control of nausea and vomiting associated with bone marrow transplantation: a review of its efficacy and tolerability. *Support Care Cancer* 2003;11:501-8.
- <sup>210</sup> Matsuoka S, Okamoto S, Watanabe R, Mori T, Nagayama H, Hamano Y, Yokoyama K, Takayama N, Ikeda Y. Granisetron plus dexamethasone versus granisetron alone in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Int J Hematol*. 2003 Jan;77(1):86-90.
- <sup>211</sup> Botrel. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* (2011) 19:823–832
- <sup>212</sup> Marcacci, Becchimanzi C, Capobianco G, Arcamone M, Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Pinto A. Single Vs Double Dose Palonosetron For The Prevention Of Acute And Delayed Nausea And Vomiting In Patients Undergoing High Dose Chemotherapy And Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Feb;16 (2 Suppl 2): S259.
- <sup>213</sup> Deauna-Limayo D. Multi-day palonosetron, aprepitant, low dose dexamethasone in prevention of nausea/emesis among patients with myeloma/lymphoma undergoing autologous stem cell transplant (ASCT). MASCC/ISOO International Symposium. Athens. 2011 June 23-25; ePoster obtenido de: <http://www.multiwebcast.com/mascc/2011/athens/7421/>
- <sup>214</sup> Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-HT<sub>3</sub> antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2880-6.

- <sup>215</sup> Mattiuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA, Bekele BN, Xiao L, Cabanillas M, Borthakur G, O'Brien S, Kantarjian H. Daily palonosetron is superior to ondansetron in the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2010 Dec 15;116(24):5659-66.
- <sup>216</sup> Sanger GJ, Paul LR, Andrews. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2006; 129: 3-16.
- <sup>217</sup> Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL et al. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 150–156.
- <sup>218</sup> Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 215–223.
- <sup>219</sup> Apro MS, Walko CM. Aprepitant: drug–drug interactions in perspective. *Annals of Oncology* 21: 2316–2323, 2010.
- <sup>220</sup> Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.. *J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;52(4):586-94.
- <sup>221</sup> Egerer G, Eisenlohr K, Gronkowski M, Burhenne J, Riedel KD, Mikus G. The NK<sub>1</sub> receptor antagonist aprepitant does not alter the pharmacokinetics of high-dose melphalan chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;70(6):903-7.
- <sup>222</sup> Musso M, Scalone R, Bonanno V, Crescimanno A, Polizzi V, Porretto F, Bianchini C, Perrone T. Palonosetron (Aloxi) and DHAP for prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009 Feb;17(2):205-9.
- <sup>223</sup> Einhorn LH, Brames MJ, Dreicer R, Nichols CR, Cullen Jr MT, Bubalo J. Palonosetron plus DHAP for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day DHAP chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer*. 2007 Nov;15(11):1293-300.

- <sup>224</sup> dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Sep 5;104(17):1280-92.
- <sup>225</sup> Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Borden C, Rubenstein EB. Nausea and vomiting side-effects of cancer therapies: preference assessments from patients, health care providers and healthy women. *Supportive Care in Cancer* 10(4):378, 2002.
- <sup>226</sup> Navari RM. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments. *Drugs.* 2009;69(5):515-33.
- <sup>227</sup> Marcacci G, Becchimanzi C, Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Arcamone M, Capobianco G, Pinto A. Single dose palonosetron (0.25 mg) for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients undergoing HDCT and stem cell transplantation. Paper presented at: 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; 2008 Mar-Apr 30-2; Florence, Italy.
- <sup>228</sup> Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf H, Schmoll H. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* (2007) 15: 1023–1033.
- <sup>229</sup> Geling O, Eichler H. Should 5-Hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol.* 2005;23:1289–94.
- <sup>230</sup> Ondansetron [online]. <http://www.drugs.com/fda/ondansetron>. Accessed 27 July 2012.
- <sup>231</sup> Yavas C, Dogan U, Yavas G, Araz M, Ata OY. Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Support Care Cancer.* 2012 Oct;20(10):2343-7.