

Análisis de la profilaxis antiemética en quimioterapia con carboplatino según área bajo la curva deseada

Rivera Ruiz M¹, Sánchez Cerviño AC¹, Delgado Téllez de Cepeda L¹, Manso Manrique M¹, Méndez García M², Ana Royuela A³, Sánchez Guerrero A¹

1. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.
2. Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.
3. Biostatistics Unit; Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHISA. CIBERESP, ISCIII. Madrid.

Fecha de recepción: 16/04/2024 Fecha de aceptación: 13/05/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000100004>

RESUMEN

Objetivo: Analizar la efectividad de la profilaxis antiemética en la prevención de las náuseas y/o vómitos posteriores a la infusión de carboplatino según AUC deseado. Evaluar su concordancia con las directrices de práctica clínica de las guías ASCO, SEOM y NCCN.

Método: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de la prescripción de fármacos antieméticos en pacientes que recibieron un ciclo de quimioterapia con carboplatino durante cuatro semanas en el hospital de día oncohematológico de nuestro hospital.

Resultados: En el subgrupo de pacientes que recibieron carboplatino con AUC deseado ≥ 4 , la combinación de corticoide y antagonista de 5-HT3 mostró efectividad en el 87,3% de pacientes para controlar las náuseas y/o vómitos secundarios a quimioterapia. La antiemesis se logró sin la necesidad de antagonista del receptor de NK1, desviándose de las recomendaciones de las guías clínicas.

En pacientes que recibieron carboplatino con AUC deseado < 4 , la combinación de corticoide y antagonista de 5-HT3 consiguió controlar las náuseas y/o vómitos en el 91,3% de pacientes, en concordancia con las directrices de las guías clínicas.

Conclusiones: A pesar de no seguir las recomendaciones de las guías ASCO, SEOM y NCCN, la profilaxis antiemética en pacientes tratados con carboplatino y AUC ≥ 4 logró controlar las náuseas y vómitos.

Palabras clave: náuseas, vómitos, antieméticos, carboplatino, área bajo la curva.

Analysis of antiemetic prophylaxis in carboplatin chemotherapy according to area under the target curve

ABSTRACT

Objective: To analyze the effectiveness of antiemetic prophylaxis in the prevention of nausea and/or vomiting following carboplatin infusion according to desired AUC. To evaluate its concordance with the clinical practice guidelines of the ASCO, SEOM and NCCN guidelines.

Method: Observational, retrospective, descriptive study of the prescription of antiemetic drugs in patients who received a cycle of carboplatin chemotherapy for four weeks in the oncohematology day hospital of our hospital.

Results: In the subgroup of patients receiving carboplatin with desired AUC ≥ 4 , the combination of corticosteroid and 5-HT3 antagonist showed efficacy in 87.3% of patients in controlling nausea and/or vomiting secondary to chemotherapy. Antiemesis was achieved without the need for NK1 receptor antagonist, deviating from clinical

guideline recommendations.

In patients receiving carboplatin with desired AUC < 4, the combination of corticosteroid and 5-HT3 antagonist achieved control of nausea and/or vomiting in 91.3% of patients, in agreement with clinical guideline guidelines.

Conclusions: Despite not following ASCO, SEOM and NCCN guideline recommendations, antiemetic prophylaxis in patients treated with carboplatin and AUC ≥ 4 achieved control of nausea and vomiting.

Keywords: nausea, vomiting, antiemetics, carboplatin, area under the curve.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El carboplatino es un agente antineoplásico del grupo de los complejos de platino que se utiliza en el tratamiento de una amplia variedad de procesos cancerosos en monoterapia o combinado con otros fármacos¹. Sin embargo, su utilización puede desencadenar náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), considerado un efecto adverso importante y significativo de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos.

Se estima que hasta el 40% de los pacientes oncológicos experimentan estos síntomas incluso en la era de la profilaxis con antieméticos novedosos². Pueden tener consecuencias indeseables, como la interrupción del tratamiento y la reducción de la calidad de vida. Su manejo proporcionará a los pacientes un mejor cumplimiento terapéutico y evitará complicaciones³⁻⁵.

El objetivo de la terapia antiemética es la prevención de NVIQ, y esto debería ser posible en la mayoría de pacientes que reciben quimioterapia, incluso con agentes altamente eméticos.

El principal factor desencadenante de este efecto adverso es el fármaco citostático, por lo que las recomendaciones se deben basar en la potencia

emetógena de cada agente. Se clasifican en 4 niveles según el riesgo de emesis en las primeras 24 h tras iniciar la quimioterapia, tal y como se muestra en la tabla 1⁶.

Así, en función de la potencia emetógena, existen unas recomendaciones de tratamiento por las distintas guías de práctica clínica de referencia (ASCO⁷, SEOM⁸, NCCN⁹ y, las más actualizadas, publicadas en el año 2023, las guías MASCC y ESMO¹⁰) con el objetivo de prevenir las NVIQ.

En el caso concreto del carboplatino, las guías ASCO consideran que el carboplatino es un agente moderadamente emetógeno cuando el AUC deseado es ³ 4⁷. Las guías SEOM y NCCN lo categorizan como un agente altamente emetógeno cuando el área bajo la curva (AUC) deseado es ³ 4, y como agente moderadamente emetógeno cuando el AUC deseado es < 4^{8,9}.

El objetivo principal del estudio fue analizar la premedicación antiemética de carboplatino en la práctica clínica habitual de pacientes tratados en el hospital de día oncohematológico de nuestro hospital. Estudiar la presencia de NVIQ y, en caso de su notificación, examinamos la implementación de modificaciones en la profilaxis antiemética para próximos ciclos de quimioterapia con carboplatino.

Adicionalmente, realizamos un análisis de la conformidad con las pautas antieméticas más actualizadas, recomendadas oficialmente por las guías clínicas ASCO (American Society of Clinical Oncology)⁷, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)⁸ y NCCN⁹ (National Comprehensive Cancer Network).

Estas tres guías recomiendan la triple combinación antiemética de corticoide, antagonista de la serotonina (5-HT3) y antagonista del receptor de neurocinina 1 (NK1) en esquemas de quimioterapia que incluyen carboplatino con AUC deseado ³ 4 para el control de las NVIQ secundarias a la infusión del ciclo de quimioterapia⁷⁻⁹.

Tabla 1. Potencial emetógeno en función de la frecuencia de náuseas o vómitos

Nivel 4. Potencial emetógeno alto.	> 90% de frecuencia de emesis en ausencia de tratamiento profiláctico.
Nivel 3. Potencial emetógeno moderado.	30-90 % de frecuencia de emesis en ausencia de tratamiento profiláctico.
Nivel 2. Potencial emetógeno bajo.	10-30 % de frecuencia de emesis en ausencia de tratamiento profiláctico.
Nivel 1. Potencial emetógeno mínimo.	< 10 % de frecuencia de emesis en ausencia de tratamiento profiláctico.

En el caso de esquemas con carboplatino y AUC deseado < 4 , aconsejan la doble combinación antiemética de corticoide y antagonista 5-HT₃, sin necesidad de premedicar con un antagonista del receptor de NK1⁷⁻⁹.

Las últimas guías publicadas MASCC y ESMO¹⁰, difieren de las anteriores, ya que señalan que no hay datos que justifiquen el uso de un antagonista del receptor de NK1 para ciclos de carboplatino con AUC deseado < 5 .

Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la disminución, demora, interrupción del tratamiento quimioterápico o la necesidad de hospitalización debido a NVIQ.

MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de la prescripción de fármacos antieméticos que se administraron de forma previa a la infusión de un ciclo de quimioterapia con carboplatino, durante un período de tiempo que abarcaba dos semanas de octubre 2022 y dos semanas de febrero 2023, en pacientes³ 18 años en el hospital de día oncohematológico de nuestro hospital. Se excluyeron los pacientes que estaban incluidos en un ensayo clínico.

Al tratarse de un estudio observacional, los datos que se recogieron sobre la administración y la posología de los fármacos antieméticos se correspondían con la práctica clínica habitual de nuestro centro.

Los datos se recopilaban a partir de los registros médicos de la historia clínica electrónica y del programa habilitado en el hospital para la prescripción de los ciclos oncohematológicos.

Para la evaluación de la efectividad emetógena, se recogieron de la historia clínica las siguientes variables: sexo, edad, AUC deseado, profilaxis antiemética, esquema de quimioterapia, presencia de NVIQ, reducción, suspensión de dosis, retrasos en el tratamiento y necesidad de ingreso hospitalario secundario a NVIQ.

Se trata de un estudio no intervencionista, por lo tanto, en ningún caso se interfirió en la prescripción médica.

RESULTADOS

En el período de estudio, recibieron tratamiento con carboplatino 90 pacientes (58,9% mujeres), con una media de edad de 64,3 años (37-85). El diagnóstico clínico principal fue cáncer de pulmón no microcítico (28,9%), seguido de cáncer de ovario (21,1%) y cáncer

de mama (12,2%). El ciclo de quimioterapia más empleado fue la combinación de carboplatino con paclitaxel (34,4%) y el 100% de los pacientes tuvieron prescripción de profilaxis antiemética.

Se dividió a los pacientes en dos subgrupos para el posterior análisis: pacientes que recibieron una dosis de carboplatino con AUC deseado < 4 (rango 4 – 7) y pacientes que recibieron una dosis de carboplatino con AUC deseado < 4 (rango 1,5 – 2,5).

De la totalidad de 90 pacientes del estudio, 67 (74,4%) recibieron dosis de carboplatino con AUC deseado < 4 . En este subgrupo, solo 4 (5,9%) pacientes recibieron la combinación triple con antagonistas del receptor de NK1 recomendada por las guías ASCO, SEOM y NCCN. En todos ellos se notificó la ausencia de NVIQ, excepto en un paciente en el que persistían las náuseas. Se añadió a la profilaxis antiemética el fármaco metoclopramida, con el que se consiguió controlar las náuseas con éxito.

De los 63 pacientes restantes (94,0%), ninguno recibió la triple combinación antiemética nombrada anteriormente. En 62 de ellos, la prescripción de fármacos antieméticos consistió en una combinación doble de corticoide y antagonista 5-HT₃, y en ninguno de ellos se utilizaron antagonistas del receptor de NK1, recomendado por guías de práctica clínica. En este subgrupo de pacientes, a pesar de no seguir las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica de utilizar un antagonista del receptor de NK1, en 55 pacientes, se evitó este efecto adverso (87,3%). Solo en 8 de estos 63 pacientes (12,7%), se informó la presencia de NVIQ. Para solventarlo, en dos de ellos, se modificó la pauta antiemética para el siguiente ciclo de quimioterapia con carboplatino. En un caso se prescribió metoclopramida y en el otro, se añadió un antagonista del receptor de NK1, a la combinación ya prescrita de corticoide y antagonista 5-HT₃. En ambas situaciones, la implementación de estas modificaciones logró el manejo de las NVIQ en ciclos posteriores con carboplatino.

Por otro lado, de los 90 pacientes incluido en el estudio, 23 de ellos se incluyeron en el otro subgrupo y recibieron una dosis de carboplatino con AUC < 4 . El 100% de estos pacientes recibieron, de forma previa a la infusión del ciclo de quimioterapia, profilaxis antiemética con la doble combinación de corticoide y antagonista 5-HT₃, tal y como está indicado en las últimas guías clínicas. En 21 pacientes de este subgrupo (91,3%), dicha combinación de antieméticos consiguió controlar las NVIQ. En 2 pacientes en los que se comunicaron NVIQ (8,7%), la pauta antiemé-

tica no sufrió modificaciones en ciclos posteriores de quimioterapia con carboplatino y AUC deseado < 4.

En ningún paciente de ambos subgrupos, la presencia de NVIQ supuso reducción, demora, suspensión de tratamiento con carboplatino ni ingresos hospitalarios.

DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica SEOM y NCCN, publicadas en 2021 y 2023, respectivamente, clasifican los esquemas de quimioterapia con carboplatino y AUC deseado ³ 4 con potencial emetógeno alto. Esto implica un riesgo superior al 90% de frecuencia de emesis en ausencia de tratamiento antiemético profiláctico ^{8,9}.

En ambas guías, contemplan para la profilaxis antiemética en el día de la administración de carboplatino con AUC deseado ³ 4 la combinación de corticoide, antagonista de 5-HT₃ y antagonista del receptor de NK1. Además, plantean la adición de olanzapina como terapia de rescate cuando la aparición de náuseas asociadas a quimioterapia altamente emetógena sea un problema ^{8,9}.

Las guías SEOM y NCCN, categorizan los esquemas de quimioterapia con AUC deseado < 4 con potencial emetógeno moderado. La base del tratamiento antiemético recomendado, previo a la administración de carboplatino, consiste en una combinación doble de corticoide y antagonista 5-HT₃ ^{8,9}.

Por otra parte, las directrices de ASCO, publicadas en 2020, categorizan al carboplatino como un agente moderadamente emetógeno, sin tener en cuenta el AUC deseado. Sin embargo, recomiendan la misma profilaxis antiemética que las guías SEOM y NCCN, con triple combinación de fármacos antieméticos cuando AUC deseado es ³ 4 y la doble combinación, sin antagonista del receptor de NK1, cuando AUC deseado < 4⁷.

Las limitaciones principales de nuestro trabajo son el carácter retrospectivo y unicéntrico. Por otro lado, en las historias clínicas, si no se registraba la presencia de NVIQ, asumimos que los pacientes no experimentaron este efecto adverso. Además, solo consideramos las NVIQ agudas y no consideramos la potencia antiemética de los agentes quimioterápicos que se administraron en combinación con carboplatino.

Además, nuestro estudio tiene como limitación que se realizó en un período de tiempo previo a la publicación de la última actualización de las guías MASCC y ESMO. En consecuencia, no se tuvo en cuenta que se retiró la recomendación de incluir un

antagonista del receptor de NK1 en el régimen antiemético para ciclos con carboplatino y AUC deseado < 5¹⁰.

A la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir que la combinación dual de corticoide y antagonista de 5-HT₃, prescindiendo de la administración de antagonista del receptor de NK1, fue efectivo para controlar las NVIQ en el 87,3% de nuestros pacientes que recibieron un esquema de quimioterapia con carboplatino y AUC deseado ³ 4. Esta práctica clínica difiere de las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica ASCO, SEOM y NCCN, que sugieren la triple terapia antiemética: corticoide, antagonista de 5-HT₃ y antagonista del receptor de NK1⁷⁻⁹.

En relación con regímenes de carboplatino con AUC < 4, las prescripciones de fármacos para la profilaxis antiemética siguieron las recomendaciones de las directrices clínicas ASCO, SEOM y NCCN⁷⁻⁹. Se apostó por doble terapia, combinando corticoide y antagonista de 5-HT₃. Con este esquema antiemético clásico se consiguió controlar las NVIQ en un 91,3% de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arbesú Michelena MA, Proveyer Derich S, Roperro Toirac R, Fente Caballero BA, Cruzata Rittolles A. Detección de errores potenciales de prescripción de carboplatino mediante validación farmacéutica. *Revista Cubana de Farmacia* 2011;45(2):244-250.
2. Chen L, Wu X, Chen X, Zhou C. Efficacy of auricular acupressure in prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021;2021:1-11.
3. Shahrami B, Biglari M, Kaveh-Ahangaran R, Rad S, Hadjibabaie M, Vaezi M. Pharmacotherapy Considerations in Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *European Journal of Cancer Care* 2023;2023.
4. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016 Apr 7;374(14):1356-1367.
5. Herrstedt J, Lindberg S, Petersen PC. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the older patient: optimizing outcomes. *Drugs Aging* 2022;39(1):1-21.

- 6.** Warr DG. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):807.
- 7.** Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(24):2782-2797.
- 8.** Majem M, de Las Peñas R, Virizuela JA, Cabezón-Gutiérrez L, Cruz P, Lopez-Castro R, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2021). *Clinical and Translational Oncology* 2022;24(4):712-723.
- 9.** Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis. 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls
- 10.** Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open* 2024;102195.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.