

Naúseas y Vómitos: Efectos Secundarios de los Tratamientos



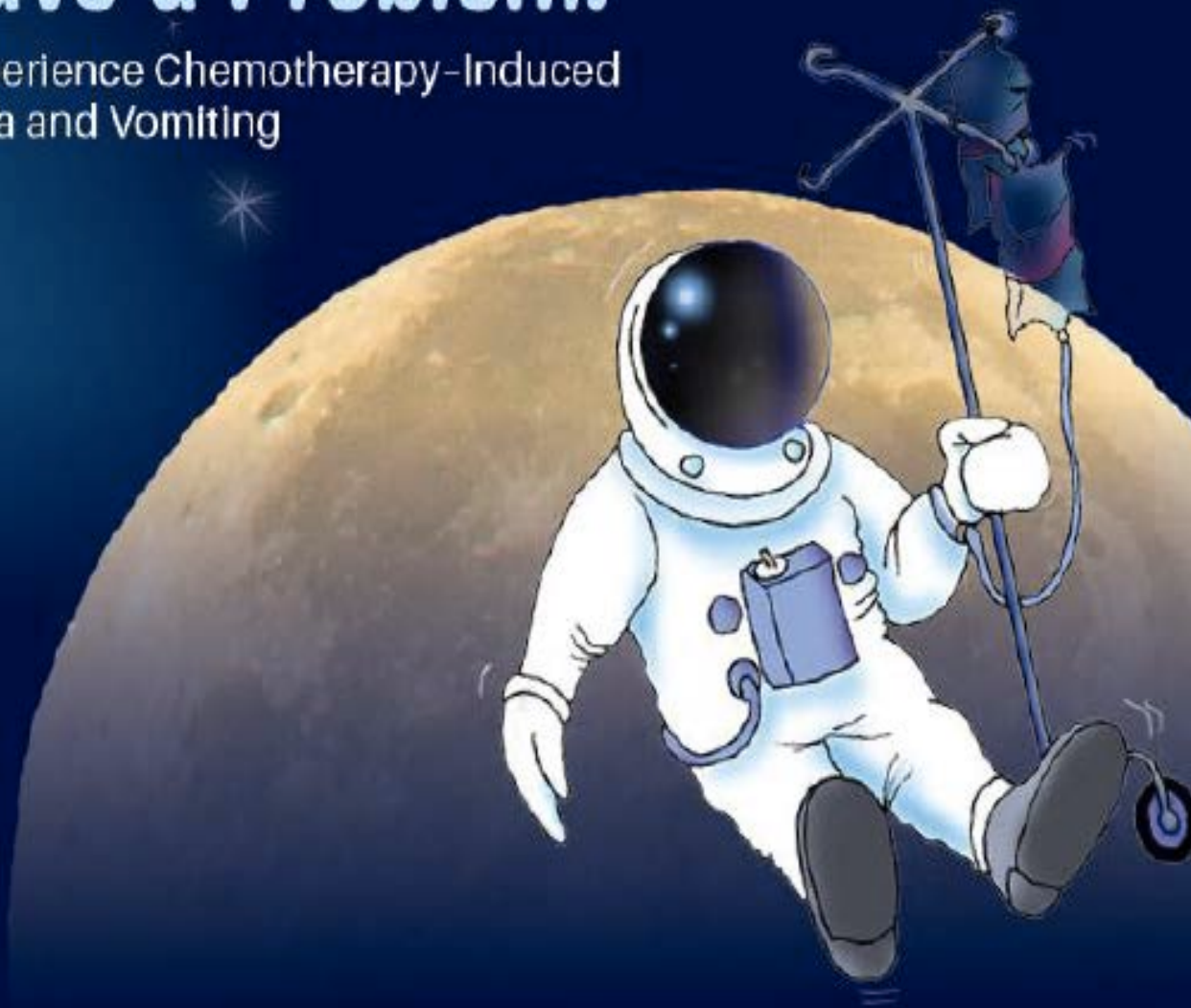
IdiPAZ
Instituto de Investigación
Hospital Universitario La Paz



Dr. Javier de Castro

Houston, We Still Have a Problem:

Patients Continue to Experience Chemotherapy-Induced
Nausea and Vomiting



Las NaVIQ continúan siendo un problema clínico



1. Grunberg SM et al. Cancer. 2004;100(10):2261.
2. Cohen L et al. Support Care Cancer. 2007;15(5):497–503.
3. Bloechl-Daum B et al. J Clin Oncol. 2006;24(27):4472.

La infraestimación y la infranotificación están relacionadas con la falta de un control adecuado de las NaVIQ

QUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO

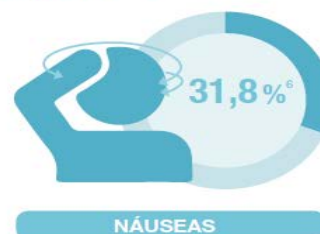
Los pacientes tratados con cisplatino tienen un **ALTO RIESGO** de sufrir **NaVIQ**¹⁻⁵.



Varios estudios han demostrado que los profesionales sanitarios **INFRAESTIMAN** la incidencia y la severidad de las **NaVIQ** cuando se comparan con los resultados reportados por los pacientes⁶⁻¹¹.

Las **NaVIQ** siguen siendo un **PROBLEMA CLÍNICO** para los pacientes tratados con cisplatino^{6,11}.

Tasas de **INFRANOTIFICACIÓN** de **NaVIQ** de los profesionales sanitarios en pacientes tratados con cisplatino^{6,11}.



Causas de la infranotificación

Falta de comunicación entre el médico y el paciente⁶.



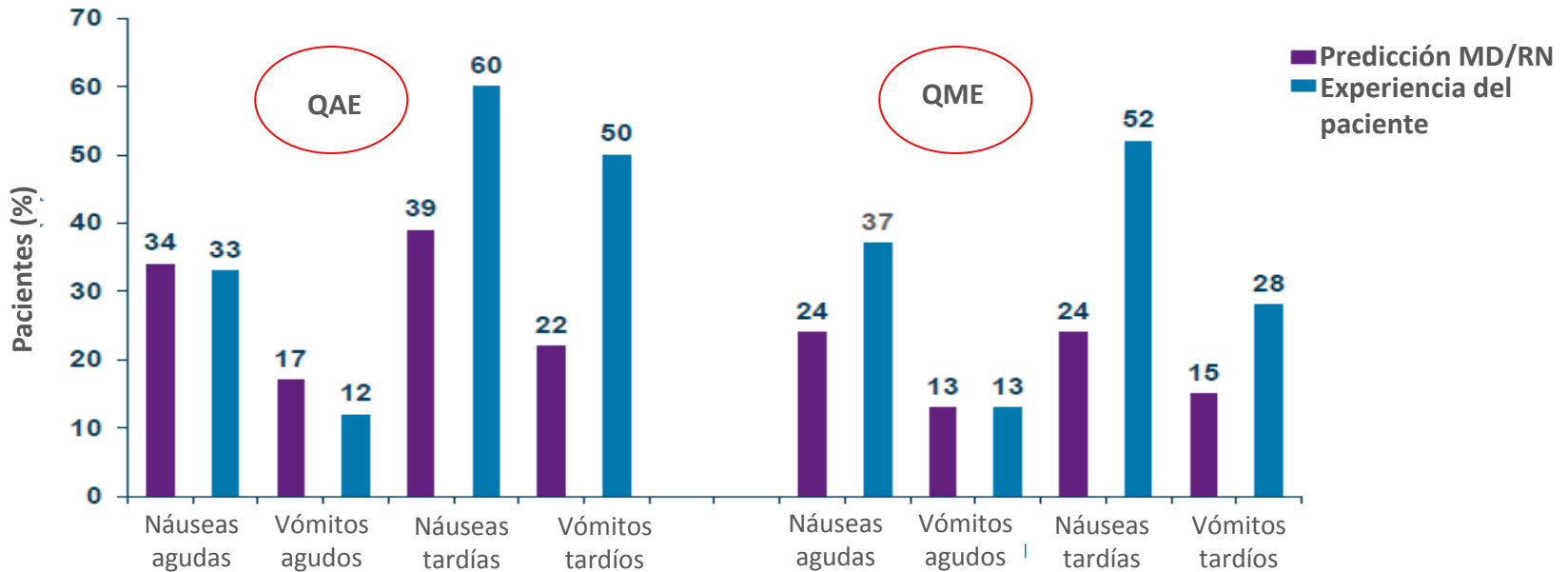
Consecuencias de la infranotificación

Manejo subóptimo de las **NaVIQ**⁶.



La infranotificación de efectos secundarios se define como el porcentaje de pacientes con efectos secundarios asociados al tratamiento, notificados por ellos mismos en cualquiera de los ciclos y que no fueron comunicados por sus médicos¹¹. Datos de un estudio de fase III aleatorizado y controlado, sobre la eficacia relativa de la quimioterapia (cisplatino más gemcitabina) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (n = 380)¹².

Percepciones y realidad: subestimación de la emesis con QTP



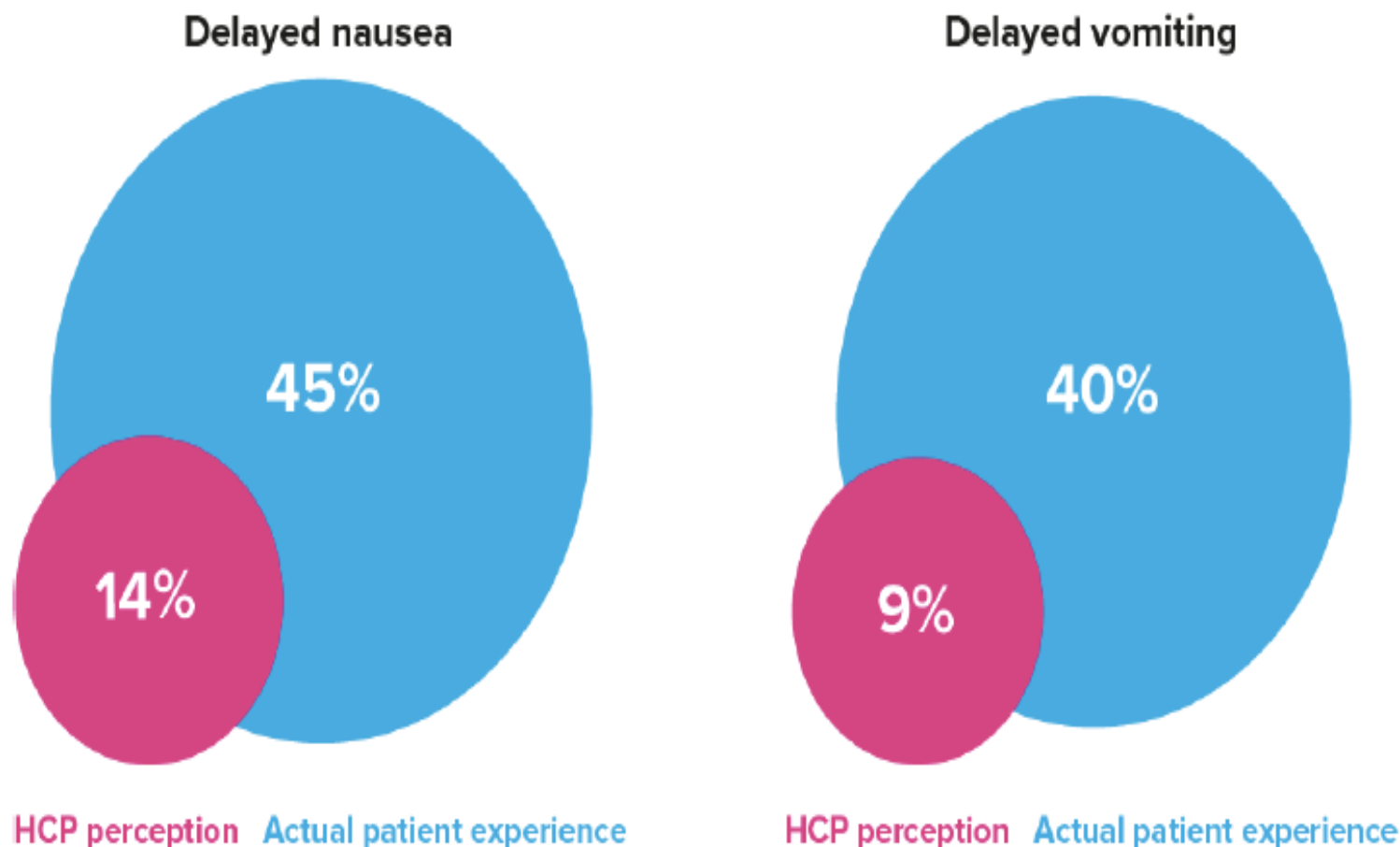
Médicos y enfermeras de 14 servicios de oncología de 6 países diferentes.

Pacientes: 289 pacientes válidos (67 recibieron QAE y 231 recibieron QME)

72% mujeres; 78% QME; 49% cáncer de mama; 18% cáncer de pulmón

MD: médico; QAE: Quimioterapia altamente emetógena; QME: quimioterapia moderadamente emetógena; RN: enfermera; QT: quimioterapia

Rates of CINV May Be Underestimated



Patients were treated with noncisplatin HEC. All patients received ≥ 2 antiemetic agents.

Tipos de vómitos asociados al tratamiento oncológico

Tipo

Inicio, duración

Emesis aguda

En las primeras 24 horas de la quimioterapia

Emesis retardada

Al menos 24 horas después de la quimioterapia. Puede durar hasta 7 días

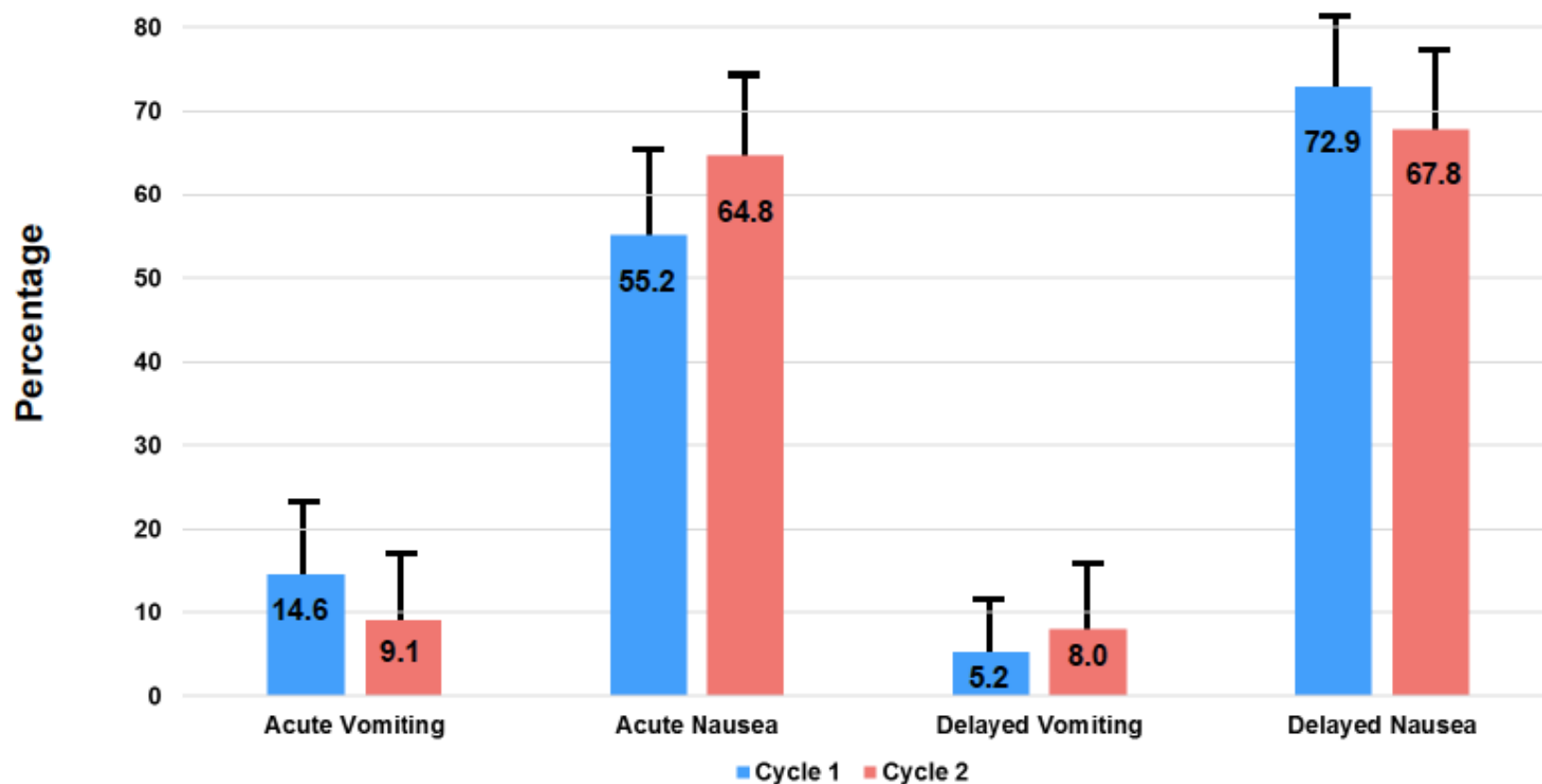
Emesis incidental

Aparece a partir de los 5-7 días

Emesis anticipada

Antes del segundo o sucesivos ciclos de quimioterapia, aunque puede empezar durante o después de la quimioterapia en cualquier ciclo de tratamiento

Incidence of CINV



Molassiotis A, et al. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44(5):692-703.

Las NaVIQ tardías son difíciles de controlar



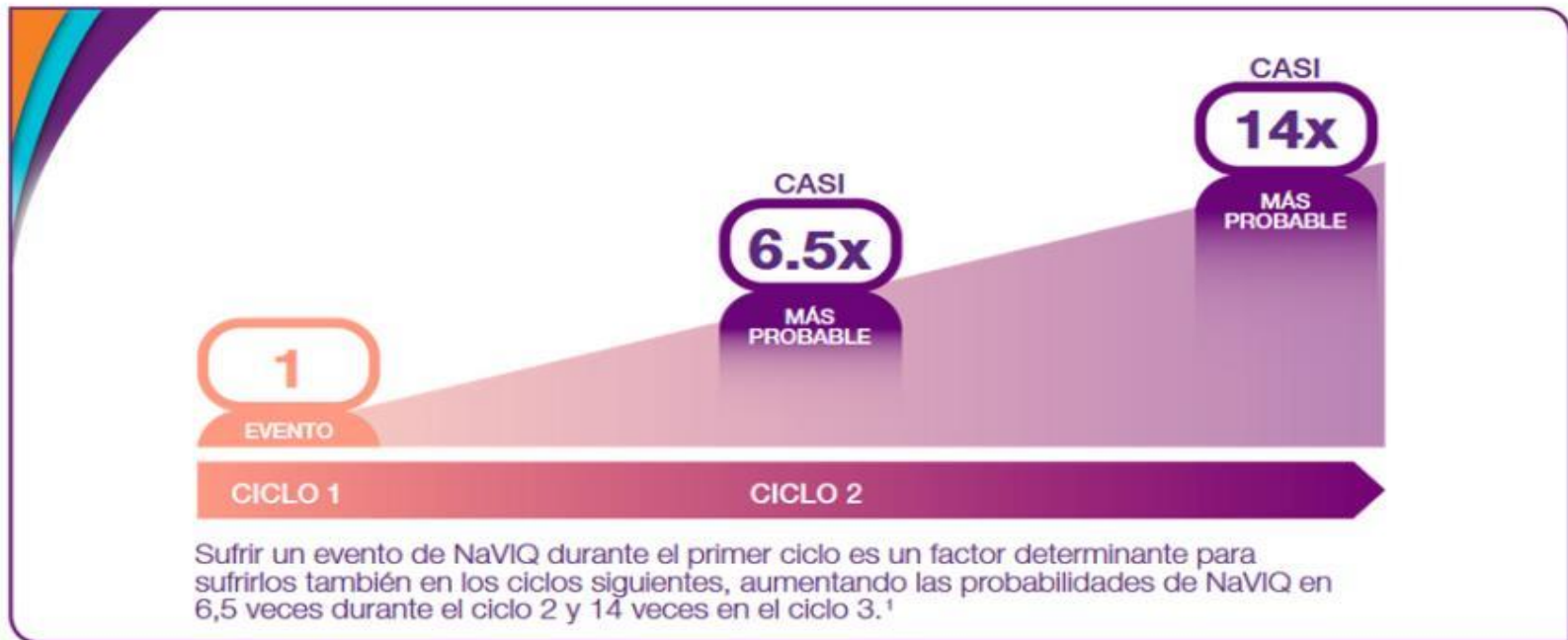
1. Young A et al. E cancer medical science 2013;7:296.

2. Partridge AH et al. J Nat Can Inst. 2002;94:652.

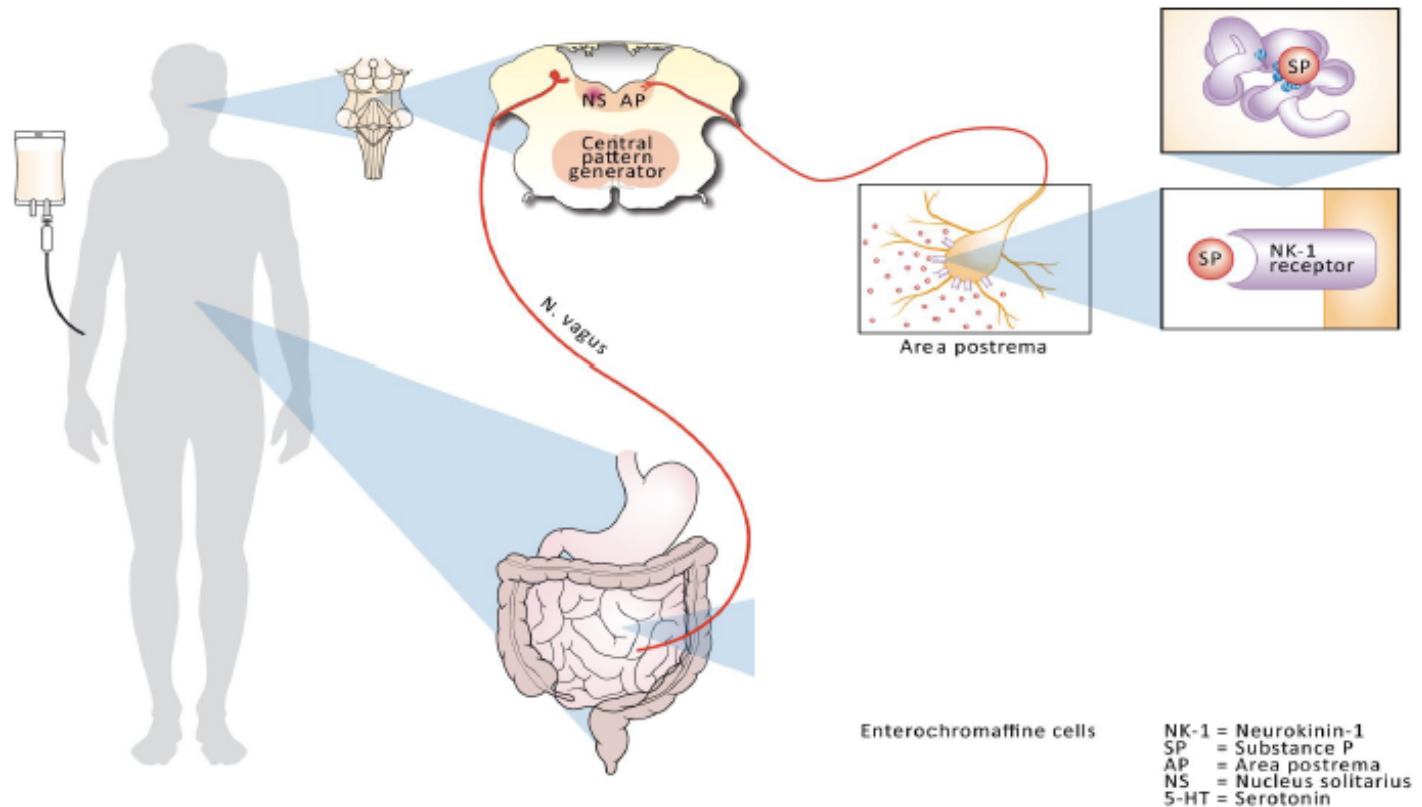
3. Salsman JM et al. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:149.

Los pacientes con alto riesgo de NaVIQ precisan una prevención desde el inicio del tratamiento antitumoral

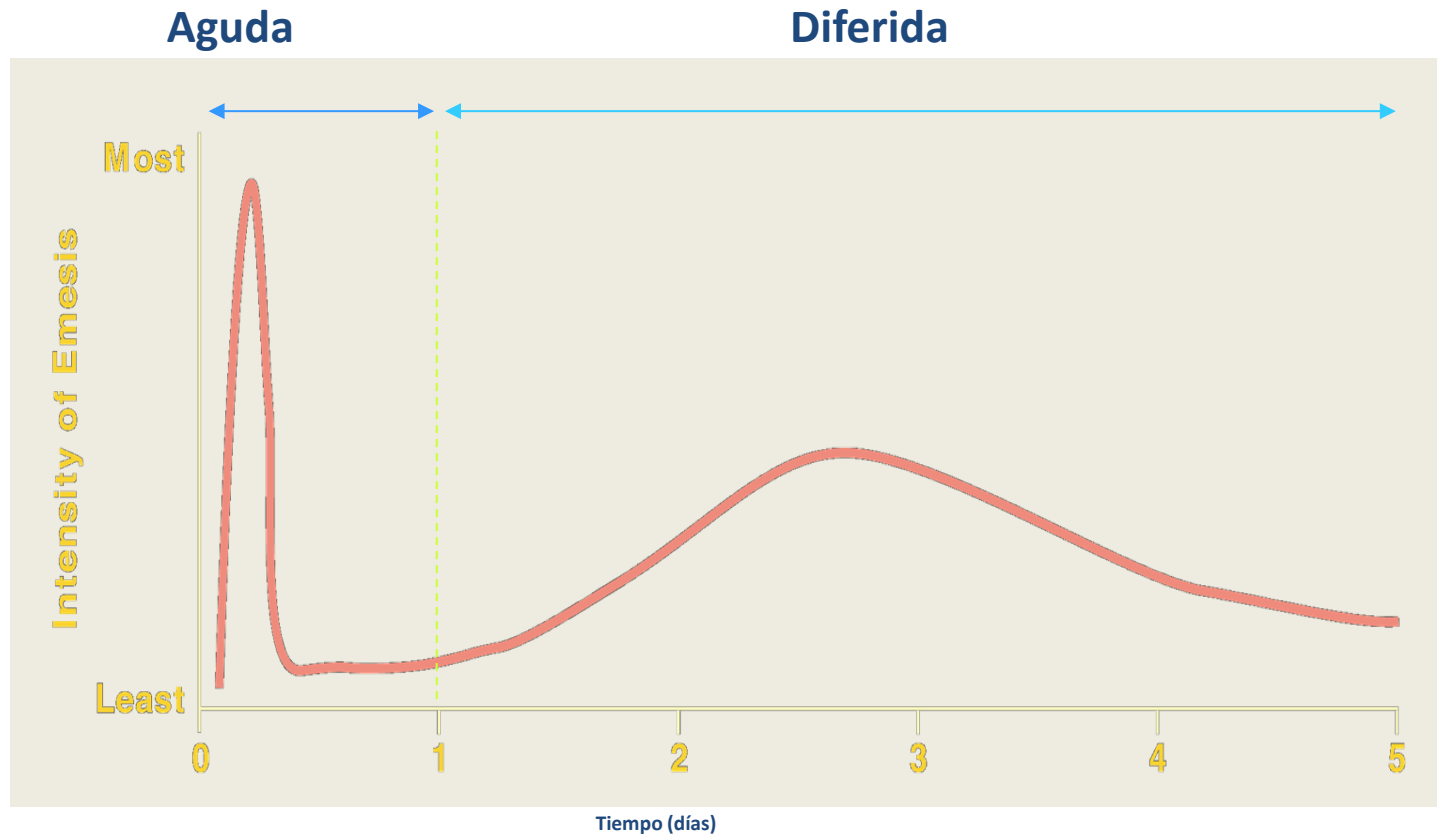
Estudio observacional retrospectivo sobre 991 pacientes que recibieron quimioterapia alta o moderadamente emetógena.



Mechanism of Delayed Emesis: Substance P

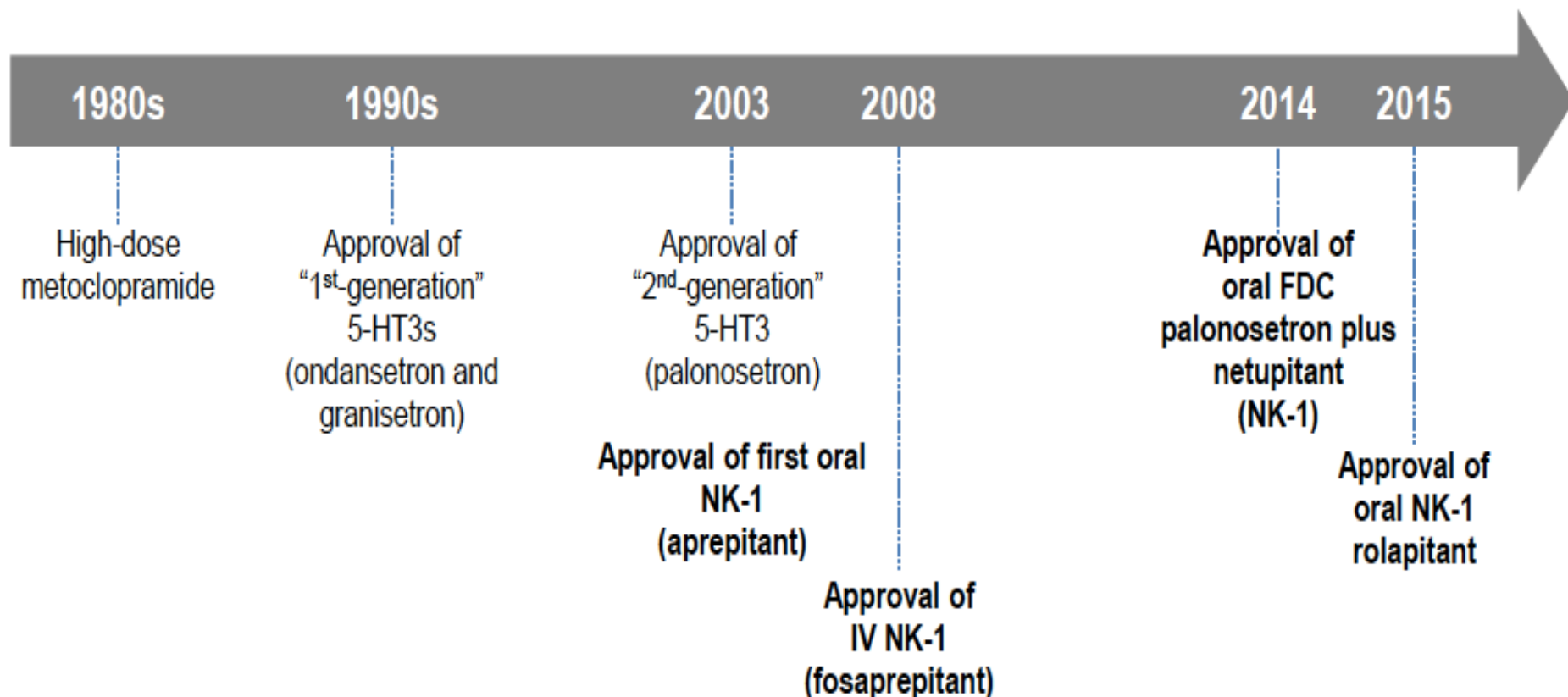


Patrón bifásico de vómitos inducidos por cisplatino



- La intensidad emética máxima se observa en las 24 horas siguientes a la dosis
- Se observa una segunda fase diferenciada en los días 2-5 tras la dosis

Evolution of Antiemetics for CINV: NK-1s Dominate Last Decade



Estrategias de tratamiento antiemético

Inhibidores Receptores 5-HT₃ de serotonina



Elevación de Serotonina

Inhibidores Receptores NK-1



Elevación de Sustancia P

Día 1

Día 2

Día 3

Día 4

Día 5



Emesis Aguda

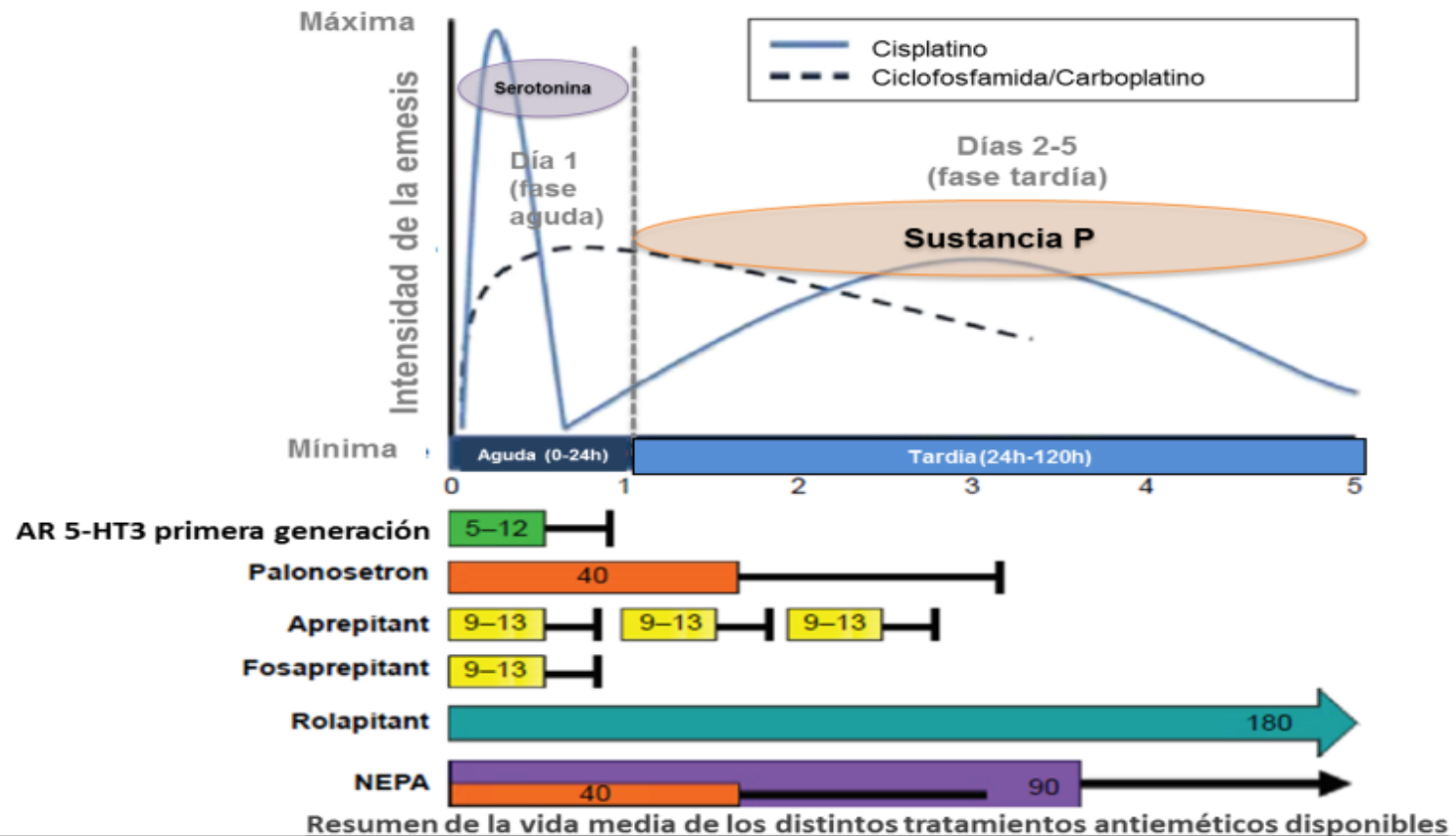
Emesis Retardada

Fármacos antieméticos

Principales fármacos antieméticos	
Antagonistas del receptor 5-HT ₃	1ª generación: ondansetrón, granisetron 2ª generación: palonosetrón
Antagonistas del receptor NK ₁	Aprepitant, fosaprepitant, NEPA* y rolapitant
Corticoides	Dexametasona
Antidopaminérgicos	Metoclopramida, fenotiazina, butiferas
Otros	Benzodiacepinas, antihistamínicos, cannabis y olanzapina

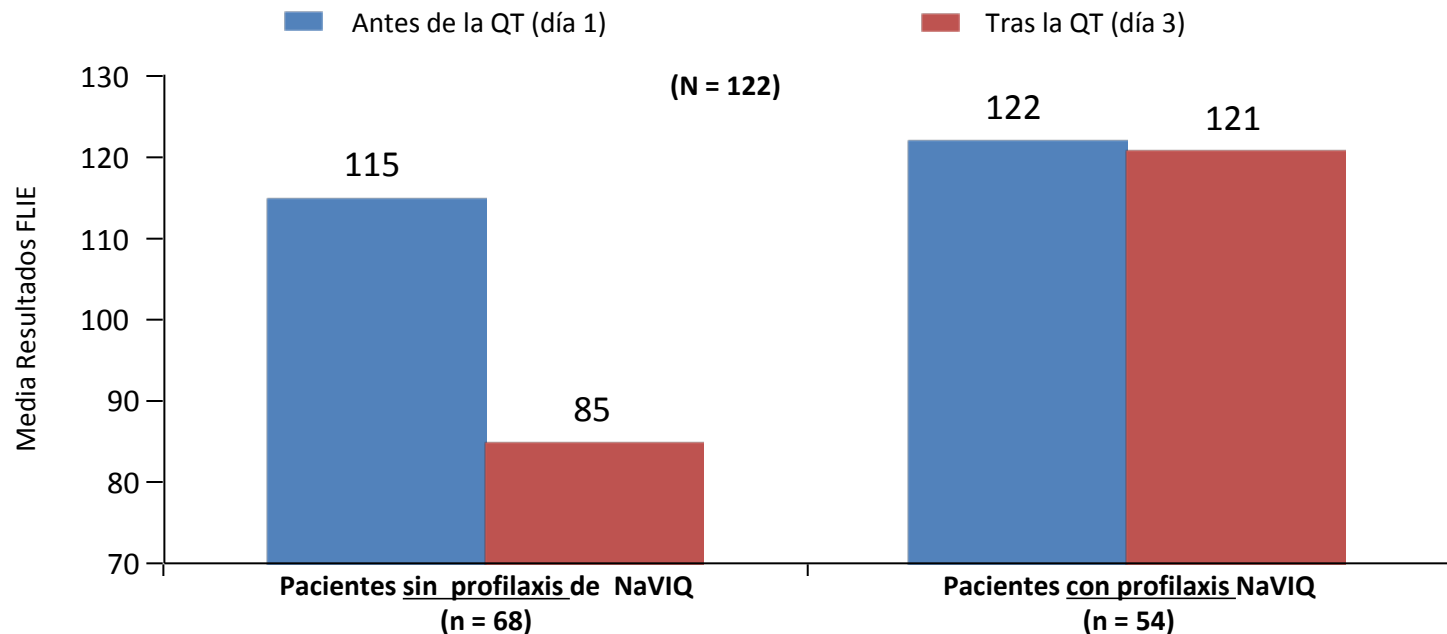
*Netupitant en combinación con palonosetrón (NEPA).

Secuencia temporal de la emesis y duración de efectos de los fármacos



Adaptado de Lorusso V, Karthaus M, Aapro M. Review of oral fixed-dose combination netupitant and palonosetron (NEPA) for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Future Oncol. 2015;11(4):565-577.

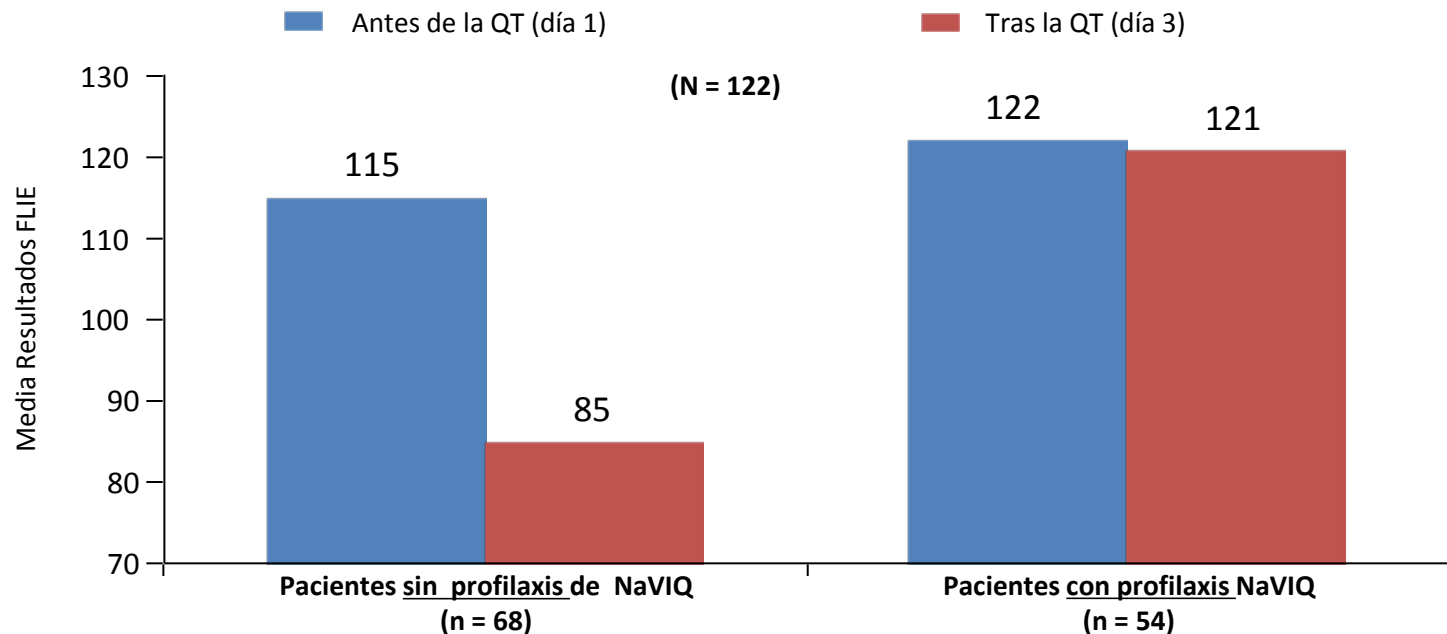
Las NaVIQ tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes



Proporción de pacientes con puntuaciones que reflejaran ausencia de **impacto en la vida diaria** en el cuestionario Functional Living Index-Emesis (**FLIE score**). La puntuación total es 108. Una puntuación > 54 refleja ausencia de impacto en la vida diaria.

QT: quimioterapia

Las NaVIQ tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes



Proporción de pacientes con puntuaciones que reflejaran ausencia de **impacto en la vida diaria** en el cuestionario Functional Living Index-Emesis (**FLIE score**). La puntuación total es 108. Una puntuación > 54 refleja ausencia de impacto en la vida diaria.

QT: quimioterapia

NaVIQ: Efectos y consecuencias

Las NaVIQ mal controladas o prolongadas pueden provocar:

- 1. Deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico¹**
- 2. Efectos musculares y consecuencias mentales¹**
- 3. Desnutrición y desgarros esofágicos¹**
- 4. Deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud²**
 - ☐ Menoscabo de las actividades de la vida cotidiana²
- 5. Retraso o suspensión del tratamiento antineoplásico³**
- 5. Aumento de la morbilidad, la mortalidad y gastos para el sistema sanitario⁴**
- 6. Demoras en las altas hospitalarias¹**

1. Curran MP et al. Drugs. 2009;69(13):1853-78.
2. Aapro M et al. Ann Oncol. 2012 Aug;23(8):1986-92. Epub 2012 Mar 6.
3. Janelins MC et al. Expert Opin Pharmacother. 2013 April ; 14(6): 757-766.
4. Burke TA et al. Support Care Cancer. 2011 Jan;19(1):131-40.

Consecuencias de un mal control antiemético

- Impacto en el paciente

- Deterioro clínico
- Incumplimiento de la QT
- Deterioro de la función renal
- Mala percepción de la QT
- **Reducción de la supervivencia**

- Impacto en el sistema sanitario

- Aumento de visitas a urgencias, consultas, hospitalizaciones
- Modificación de agendas asistenciales
- Deterioro de la calidad de la asistencia
- Aumento del gasto farmacéutico
- **Reducción de la supervivencia**

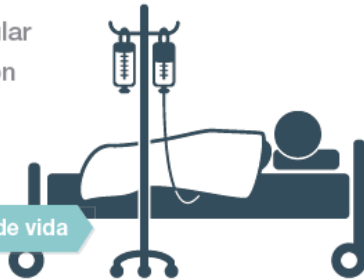
Complicaciones médicas y consecuencias económicas asociadas a las NaVIQ

Complicaciones médicas de las NaVIQ⁴⁻⁸

- 1 Lesiones físicas en el estómago
- 2 Interrupción del tratamiento antineoplásico
- 3 Resultados de supervivencia afectados
- 4 Morbilidad significativa
- 5 Mala nutrición
- 6 Atrofia muscular
- 7 Deshidratación
- 8 Ansiedad

Afecta a la calidad de vida

Hasta el **90%** de los pacientes notifica un deterioro del funcionamiento cotidiano cuando la prevención de las NaVIQ no es adecuada⁵



Las consecuencias económicas de las NaVIQ pueden ser notables

Los episodios graves de NaVIQ representan un coste importante para los servicios sanitarios nacionales⁹



COSTE MEDIO POR PACIENTE:

ITALIA **389 €**

FRANCIA **750 €**

ALEMANIA **1.017 €**

Cuando los pacientes no reciben el tratamiento preventivo para las NaVIQ acorde a las guías, las visitas médicas aumentan¹

4. Navari RM, et al. N Engl J Med 2016;374:1356-67. 5. Sommariva S, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015;99:13-36. 6. Janelins MC, et al. Expert Opin Pharmacother 2013;14(6):757-66. 7. Rao KV, et al. Am Health Drug Benefits 2012;5(4):232-40. 8. Noonan KA, et al. Adv Stud Nurs 2005;3(1):16-21. 9. Turini M, et al. Drugs Context 2015;4:212-85.

¿Cómo debe diseñarse la profilaxis antiemética?

- Conocer la etiopatogenia de la emesis inducida en función de la quimioterapia a administrar
- Conocer las combinaciones de quimioterapia a utilizar
- Conocer las condiciones individuales del paciente
- Conocer el objetivo del plan de tratamiento (curativo/paliativo)

Factores de riesgo asociados a los vómitos inducidos por quimioterapia

- **Asociados a la QT**

- Grado de emesis de la QT
- Combinación de QT

- **Asociados al paciente**

- Edad joven
- Género femenino
- Antecedentes:
 - hiperemesis gravídica
 - cinetosis
 - alcoholismo (reductor emesis)
 - Quimioterapia previa
- Expectativas del paciente
- Ansiedad a la QT

¿Cómo debe estimarse la profilaxis antiemética?

• Asociados a la QT

- Grado de emesis
- ¿Es una combinación ?

• Asociados al paciente

- Edad joven
- Género femenino
- Antecedentes:
 - hiperemesis gravídica
 - cinetosis
 - alcoholismo (reductor emesis)
 - Quimioterapia previa
- Expectativas del paciente
- Ansiedad a la QT

• QT altamente emetógena

• QT moderadamente emetógena

• QT con bajo riesgo emetógeno

Emetogenic Potential

Risk Level	Risk of Emesis Without Antiemetics
High	>90%
Moderate	30%-90%
Low	10%-30%
Minimal	<10%





NCCN Guidelines Version 2.2017

Antiemesis

EMETOGENIC POTENTIAL OF INTRAVENOUS ANTINEOPLASTIC AGENTS^a

LEVEL	AGENT
High emetic risk (>90% frequency of emesis) ^{b,c}	• AC combination defined as any chemotherapy regimen that contains an anthracycline and cyclophosphamide • Carboplatin AUC ≥4 • Carmustine >250 mg/m² • Cisplatin • Cyclophosphamide >1,500 mg/m² • Dacarbazine • Doxorubicin ≥60 mg/m² • Epirubicin >90 mg/m² • Ifosfamide ≥2 g/m² per dose • Mechlorethamine • Streptozocin
Moderate emetic risk (>30%–90% frequency of emesis) ^{b,c}	• Aldesleukin >12–15 million IU/m² • Amifostine >300 mg/m² • Arsenic trioxide • Azacitidine • Bendamustine • Busulfan • Carboplatin AUC <4^d • Carmustine^d ≤250 mg/m² • Clofarabine • Cyclophosphamide ≤1500 mg/m² • Cytarabine >200 mg/m² • Dactinomycin^d • Daunorubicin^d • Dinutuximab • Doxorubicin^d <60 mg/m² • Epirubicin^d ≤90 mg/m² • Idarubicin • Ifosfamide^d <2 g/m² per dose • Interferon alfa ≥10 million IU/m² • Irinotecan^d • Melphalan • Methotrexate^d ≥250 mg/m² • Oxaliplatin^d • Temozolomide • Trabectedin^d

Adapted with permission from:

Hesketh PJ, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:103-109.

Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent

emetogenicity-state of the art. Support Care Cancer 2010;19:S43-47.

[Low Emetic Risk \(See AE-3\)](#)

[Minimal Emetic Risk \(See AE-3\)](#)

[Oral Chemotherapy \(See AE-4\)](#)

2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients

F. Roila¹, A. Molassiotis², J. Herrstedt³, M. Aapro⁴, R. J. Gralla⁵, E. Bruera⁶, R. A. Clark-Snow⁷,

SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016)

R. de las Peñas¹ · A. Blasco² · J. De Castro³ · Y. Escobar⁴ · R. García-Campelo⁵ · A. Gúrpide⁶ · R. Lopez-Lopez⁷ · M. Majem⁸ · C. A. Rodríguez⁹ · J. A. Virizuela¹⁰



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Antiemesis

Version 2.2017 — March 28, 2017

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients

Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Paul J. Hesketh, Mark G. Kris, Ethan Basch, Kari Bohlke, Sally Y. Barbour, Rebecca Anne Clark-Snow, Michael A. Danso, Kristopher Dennis, L. Lee Dupuis, Stacie B. Dusetzina, Cathy Eng, Petra C. Feyer, Karin Jordan, Kimberly Noonan, Dee Sparacio, Mark R. Somerfield, and Gary H. Lyman

Clin Transl Oncol (2016) 18:1237–1242

DOI 10.1007/s12094-016-1583-0

CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY

SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016)

R. de las Peñas¹ · A. Blasco² · J. De Castro³ · Y. Escobar⁴ · R. García-Campelo⁵ · A. Gúrpide⁶ · R. Lopez-Lopez⁷ · M. Majem⁸ · C. A. Rodríguez⁹ · J. A. Virizuela¹⁰

Table 2 Prophylactic antiemetic treatment with high emetogenic potential

Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Option A			
5HT-3 receptor antagonist ^a			
Dexamethasone 12 mg PO/IV	Dexamethasone 8 mg PO/IV daily	Dexamethasone 8 mg PO/IV daily	Dexamethasone 8 mg PO/IV daily
Aprepitant or Fosaprepitant	Aprepitant	Aprepitant	
Option B			
NEPA = Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO			
Dexamethasone 12 mg PO/IV	Dexamethasone 8 mg PO/IV daily	Dexamethasone 8 mg PO/IV daily	Dexamethasone 8 mg PO/IV daily
Option C			
Olanzapine 10 mg PO	Olanzapine 10 mg PO daily	Olanzapine 10 mg PO daily	Olanzapine 10 mg PO daily
Palonosetron 0.25 mg IV			
Dexamethasone 20 mg PO/IV			

^a Palonosetron is advised because of its superiority in controlling delayed emesis

Table 3 Prophylactic
antiemetic treatment with
moderate emetogenic potential

Day 1	Day 2	Day 3
5HT-3 receptor antagonist ^a		
Dexamethasone 12 mg PO/IV	Dexamethasone 8 mg PO daily	Dexamethasone 8 mg PO daily
See text for alternative schemes		

^a Palonosetron is advised because of its superiority

DELAYED Nausea and Vomiting: Summary

Emetic Risk Group		Antiemetics	
High Non-AC		DEX or (if APR 125 mg for acute: [MCP + DEX] or APR + DEX)	
High AC		None or (if APR 125 mg for acute: DEX or APR)	
Carboplatin		None (or if APR 125 mg for acute: APR)	
Oxaliplatin, or anthracycline, or cyclophosphamide		DEX can be considered	
Moderate (other)		No routine prophylaxis	
Low and Minimal		No routine prophylaxis	
APR, aprepitant	DEX, dexamethasone	MCP, metoclopramide	

ACUTE Nausea and Vomiting: Summary

Emetic Risk Group		Antiemetics			
High Non-AC	5-HT ₃ + DEX + NK1				
High AC	5-HT ₃ + DEX + NK1				
Carboplatin	5-HT ₃ + DEX + NK1				
Moderate (other than carboplatin)	5-HT ₃ + DEX				
Low	5-HT ₃ or DEX or DOP				
Minimal	No routine prophylaxis				
5-HT ₃ , serotonin ₃ receptor antagonist	DEX, dexamethasone	NK1, neurokinin ₁ receptor antagonist such as aprepitant or fosaprepitant or rolapitant or NEPA (combination of netupitant and palonosetron)		DOP, dopamine receptor antagonist	

- Es fundamental conocer el potencial emetógeno de la QT

- La profilaxis antiemética con anti-5-HT3, anti-NK-1 y dexametasona es el tto de elección de la QT altamente emetógena

- El uso inadecuado de antieméticos puede reducir eficacia y aumentar efectos secundarios

- Un control adecuado del tratamiento antiemético permite cumplir correctamente el tto QT

- Un mal control antiemético puede comprometer la supervivencia del paciente oncológico



17 de noviembre

Día Internacional del Cáncer de Pulmón



icapem.es

Investigación del cáncer
de pulmón en mujeres



MUCHAS GRACIAS



javier.decastro@salud.madrid.org
[@javierDcastro](https://twitter.com/javierDcastro)