

ANTIEMÉTICOS Y QUIMIOTERAPIA: EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS ANTAGONISTAS DE LA SEROTONINA. RECOMENDACIONES ACTUALES

Ginés Rubio, J., *Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutico Adjunto;*
Sánchez Pedroche, A., *Residente III de Farmacia Hospitalaria.*

Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca (Balears)

Palabras clave:

Emesis. Vómitos. Náuseas. Quimioterapia, Dexametasona. Granisetron. Ondansetron. Tropisetron. Metoclopramida. Antagonistas serotonina.

Resumen:

En el presente estudio se intenta ofrecer un resumen histórico de la evolución que ha seguido la terapia antiemética en la profilaxis de los vómitos inducidos por la quimioterapia, una revisión de los distintos grupos farmacológicos que han sido utilizados, haciendo especial hincapié en los antagonistas de la serotonina y por último dar a conocer las recomendaciones actuales sobre el tema. En el caso de los antagonistas de la serotonina se ha realizado un estudio comparativo de eficacia, dosis equivalentes, vía de administración, efectos secundarios y coste. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica a través de las bases de datos MEDLINE basada en artículos de revisión y en ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados durante los años 1990-1999 en lengua inglesa.

La asociación de un antagonista de la serotonina a un corticoide está considerada actualmente la terapia estándar de elección para la prevención de la emesis inducida por regímenes de quimioterapia de moderado-alto poder emetógeno. El perfil de eficacia y seguridad demostrado por los distintos antagonistas de la serotonina disponibles en el mercado farmacéutico es muy similar, siendo una dosis única tan efectiva como un régimen de múltiples dosis.

La decisión de qué antagonista de la serotonina es el más coste-efectivo sólo podrá ser tomada cuando se hayan establecido definitivamente las dosis óptimas de cada uno de ellos. Teniendo en cuenta las recomendaciones actuales, los precios oficiales (PVL) y las presentaciones por vía intravenosa disponibles en nuestro país, 8 mg de ondansetron parecen ser equivalentes a 3 mg de granisetron y a 5 mg de tropisetron, siendo el coste de la terapia favorable al ondansetron. La eficacia equivalente demostrada por los antagonistas de la serotonina por vía oral puede disminuir los costes de la terapia.

Dada la baja eficacia de los antagonistas de la serotonina en el control de la emesis retardada es posible que otros mecanismos, receptores y neurotransmisores puedan estar implicados.

ANTIEMETIC AGENTS AND CHEMOTHERAPY: HISTORICAL EVOLUTION AND COMPARATIVE STUDY OF SEROTONIN ANTAGONISTS. CURRENT RECOMMENDATIONS

Key words:

Emesis. Vomiting. Nausea. Chemotherapy. Dexamethasone. Granisetron. Ondansetron. Tropisetron. Metoclopramide. Serotonin antagonists.

Summary:

A review is made of the evolution of antiemetic treatment in the prophylaxis of chemotherapy-induced vomiting, the different groups of drugs that have been used, particularly serotonin antagonists, and, finally, current recommendations. A comparative study was made of effectiveness, equivalent doses, route of administration, side effects, and cost of the serotonin antagonists. A bibliographic search was made of MEDLINE, targeting review articles and randomized, controlled clinical trials published in 1990-1999 in english.

Correspondencia: Jordi Ginés Rubió. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca (Balears).

Fecha de recepción: 13-10-99

The association of a serotonin antagonist with a corticoid is currently considered the reference treatment of choice for the prevention of emesis induced by chemotherapy regimens with moderate-to-high emetogenicity. The effectiveness and safety profile of serotonin antagonists available in the pharmaceutical market is similar, a single dose being as effective as a multiple-dose regimen. The decision regarding the most cost-effective serotonin antagonist can only be taken after the optimal dose of each agent has been established. In view of current recommendations, official prices (retail price), and the intravenous presentations available in Spain, 8 mg of ondansetron seems to be equivalent to 3 mg of granisetron and to 5 mg of tropisetron, with the cost of therapy being favorable for ondansetron. The equivalent effectiveness of oral serotonin antagonists could reduce the cost of treatment. Given the low effectiveness of serotonin antagonists in the control of late emesis, other mechanisms, receptors, and neurotransmitters could be involved.

Farm Hosp 2000; 24(4):187-214

INTRODUCCIÓN

Los vómitos han constituido uno de los efectos indeseables asociados con mayor frecuencia al tratamiento quimioterápico antitumoral y junto con la alopecia han sido los responsables de la denominada «leyenda negra» existente entre la población general en torno a dichos fármacos. En el pasado han llegado a ser un factor limitante de dosis e incluso motivo de suspensión del régimen quimioterápico (1).

Cuando no se previenen de forma adecuada pueden dar lugar a diversos trastornos como la malnutrición o la alcalosis metabólica, y si son incoercibles, a lesiones mecánicas como el colapso vertebral o el síndrome de Mallory-Weiss (2, 3).

En los últimos treinta años el arsenal y uso de citotáticos se ha multiplicado de forma exhaustiva. En los primeros protocolos utilizados en pacientes con linfomas no hodgkinianos (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o en pacientes con cáncer de mama avanzado la emesis no constituyó un problema importante debido a la baja capacidad emetógena de los fármacos utilizados. Además, la presencia de corticoides en alguno de ellos ayudó a minimizar el fenómeno emético.

El empleo del régimen ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF) en pacientes de sexo femenino acercó el problema de la emesis por cuanto en algunos estudios se notificaron náuseas en el 65% de las enfermas tratadas y vómitos en el 50%, motivo por el cual cerca del 20% de las pacientes abandonaban el tratamiento (1).

El problema de la emesis se incrementó en los años setenta con la aparición de la adriamicina y posteriormente con la introducción del cisplatino; primero a dosis bajas (50-60 mg/m²) y posteriormente más considerables (70-80 mg/m²) para el tratamiento del carcinoma epitelial de ovario y para los tumores de cabeza-cuello y pulmón (100 mg/m²) (1).

Pese a la magnitud del problema, no es hasta la década de los ochenta cuando se aborda de forma sistemática el estudio de las náuseas y vómitos postquimioterapia (post-QT). El cisplatino a dosis altas provoca un síndrome emético intenso y agudo (4) que ha servido de base para la aparición de multitud de estudios con fármacos antieméticos.

A raíz de la aparición del cisplatino distintos grupos de fármacos empezaron a utilizarse: corticoides, benzodiazepinas, fenotiazinas y la metoclopramida. Estos fármacos resultaron ineficaces para el tratamiento de los vómitos inducidos por terapias altamente emetizantes (5). El descubrimiento de las propiedades antiserotonérgicas de las dosis altas de metoclopramida y su eficacia sobre el control del vómito inducido por cisplatino condujo a la aparición de los antagonistas de la serotonina (antagonistas 5-HT₃). Durante la década de los noventa los antagonistas 5-HT₃: ondansetrón, granisetron, tropisetron y, más recientemente, el dolasetron han constituido la terapia antiemética más efectiva para los regímenes de QT altamente emetógenos (6). Estos fármacos reúnen muchas de las características del «antiemético ideal»: elevada potencia antiemética, amplio espectro de actividad, ausencia de efectos adversos anticolinérgicos, sedativos, extrapiramidales, disfóricos y disponibilidad tanto por vía oral como parenteral.

Los antagonistas de la serotonina presentan diferencias desde el punto de vista farmacocinético, de estructura química y de afinidad por los receptores 5-HT (6-9) que no parecen traducirse en diferencias de eficacia en la práctica clínica (6, 7).

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

En el presente estudio se pretende ofrecer un resumen histórico de la evolución que ha seguido la terapia antiemética en el tratamiento de los vómitos inducidos por la QT, una comparación entre los distintos fármacos, haciendo especial hincapié en los antagonistas de la serotonina, y, por último, dar a conocer las recomendaciones actuales sobre el tema. En el caso de los antagonistas de la serotonina se ha realizado un estudio comparativo de eficacia, dosis equivalentes, vía de administración, efectos secundarios y coste. Como medida de la eficacia se ha utilizado, fundamentalmente, el grado de protección completa a los vómitos y las náuseas obtenido durante las primeras veinticuatro horas post-QT, con la excepción de los estudios diseñados específicamente para valorar la emesis retardada. Para la comparación de costes se ha tenido en cuenta los PVL

(precios oficiales) de nuestro país en enero del año 2000. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando la base de datos MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD). La búsqueda se hizo en octubre de 1999 utilizando la combinación *serotonin antagonists and antineoplastic agents* y limitándola en primer lugar para los artículos de revisión (*review*) y en segundo lugar para ensayos clínicos aleatorizados y controlados (*randomized controlled trials*). El período de búsqueda se limitó a los años 1990-1999 y a las referencias en lengua inglesa. Para la obtención de los artículos seleccionados se utilizó el sistema de microfichas de la base de datos IDIS (Iowa Drug Information Service) o se solicitaron a través de laboratorios farmacéuticos con departamento de información científica. También se consultaron archivos propios y se realizaron búsquedas manuales en revistas de oncología y en libros de resúmenes de los congresos de la ASCO (American Society of Clinical Oncology).

PODER EMETIZANTE DE LOS CITOSTÁTICOS

El citostático con mayor poder emetizante es el cisplatino, seguido por la dacarbazina, las antraciclinas y las nitrosoureas, siendo los alcaloides de la vinca y los antimetabolitos los menos emetizantes. El uso de fármacos en combinación incrementa la incidencia y la severidad de la emesis.

A pesar de que el poder emetizante intrínseco de la propia QT es el factor pronóstico más relevante, no existe una clasificación que defina claramente el poder emetizante de los citostáticos. Han aparecido diversos esquemas o clasificaciones en la literatura no exentos de ciertas limitaciones (10-15) (tabla 1) (15).

- En muchos de ellos no se tienen en cuenta ni la dosis, ni el tiempo de infusión, ni la vía de administración de los citostáticos.
- No se incluye a los agentes citotóxicos recientemente comercializados.
- Ausencia de un algoritmo de predicción sobre el poder emetizante de los regímenes de poliquimioterapia (combinaciones de dos o más citostáticos).

Tabla 1. Esquemas de clasificación emetógena [Hesketh et al (15)]

Autor	Niveles emetógenos	Vía de administración	Tiempo de infusión	Dosis	Asociación citostáticos
Laszio, 1982 ..	3	No	No	No	No
Strum, 1984 ...	3	No	No	Sí	Sí
Craig, 1987	5	No	No	Sí	No
Lindey, 1989 .	5	Sí	No	Sí	Sí
Aapro, 1993 ..	3	No	No	No	No

Tabla 2. Potencial emetógeno de los citostáticos [Hesketh, et al (15)]

Nivel	Frecuencia emesis (%)	Citostático
5	> 90	Carmustina > 250 mg/m ² Cisplatino ≥ 50 mg/m ² Ciclofosfamida > 1,5 g/m ² Dacarbazina Mecloretamina Estreptozocina
4	60-90	Carboplatino Carmustina ≤ 250 mg/m ² Cisplatino < 50 mg/m ² Ciclofosfamida > 0,75 > 1,5 g/m ² Citarabina > 1 mg/m ² Doxorrubicina > 60 mg/m ² Metotrexato > 1 g/m ² Procabazina (oral)
3	30-60	Ciclofosfamida ≤ 0,75 g/m ² Ciclofosfamida (oral) Doxorrubicina 20-60 mg/m ² Epirubicina ≤ 90 mg/m ² Hexametilmelamina (oral) Idarrubicina Ifosfamida Metotrexato 0,25-1 g/m ² Mitoxantrona < 15 mg/m ²
2	10-30	Docetaxel Etopósido 5-fluoruracilo < 1 g/m ² Gemcitabina Metotrexato 50-250 mg/m ² Mitomicina Paclitaxel
1	< 10	Busulfán Clorambucilo 2-clorodeoxiadenosina Fluradabina Hidroxiurea Metotrexato ≤ 50 mg/m ² Tioguanina Vinblastina Vincristina Vinorelbina

Siguiendo la propuesta de Lindley (13), Hesketh et al (15) desarrollaron un esquema para solucionar dichos problemas y que puede servir de base para futuros estudios. Se clasificó a los citostáticos en cinco niveles según la incidencia esperada de emesis (tabla 2) (15). Al mismo tiempo se propuso un algoritmo, validado por los propios autores, para estimar la emetogenicidad de las combinaciones de citostáticos (tabla 3) (15), tomando como base el poder emetizante del citostático más emetógeno y ajustando el nivel de emetogenicidad esperada en función de los demás. Nuevos agentes, no incluidos en dicha tabla, han ido añadiéndose posteriormente en base a trabajos publicados o a consensos o recomendaciones de expertos (16).

Tabla 3. Ejemplos de algoritmo para combinaciones de citostáticos [Hesketh et al (15)]

Nivel emetógeno citostáticos individuales		Nivel emetógeno de la combinación
2 + 2	=	3
2 + 2 + 2	=	3
3 + 2	=	4
3 + 2 + 2	=	4
3 + 3 + 3	=	5

REACCIÓN EMÉTICA. FISIOPATOLOGÍA

La emesis es un proceso complejo coordinado por el centro del vómito, el cual está situado en la formación reticular lateral del bulbo raquídeo. Este centro recibe estímulos provenientes de:

- Aferencias excitadoras periféricas a través del simpático o el vago como consecuencia de la distensión o irritación del tubo digestivo u otras vísceras.
- El aparato vestibular: estímulos de posición (cinetosis) o irritativos (laberintitis) a través del VIII par craneal.
- El córtex y el sistema límbico: vómitos psicógenos o anticipatorios (quimioterapia).
- Zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) (situada en el área postrema). La barrera hematoencefálica se encuentra muy poco desarrollada en el área postrema, de modo que esta zona es fácilmente accesible y excitable por sustancias eméticas que se encuentren en la circulación.

Los vómitos producidos por fármacos parenterales (o por fármacos orales tras su absorción intestinal) se han atribuido tradicionalmente al estímulo de la ZGQ. Esta vía de activación del fenómeno emético parece ser la implicada en los vómitos inducidos por la apomorfina, aunque su importancia, como única causa, en el desencadenamiento de la respuesta emética debida a citostáticos no ha quedado completamente demostrada.

Después de la estimulación del centro del vómito la emesis es mediada por diversas vías eferentes: vago, nervios frénicos e inervación raquídea de los músculos abdominales. El resultado final es la expulsión del contenido gástrico por la boca.

BASES FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIEMÉTICO

La prevención de la emesis inducida por la QT consiste en romper el arco reflejo emético. La identificación de los neurotransmisores y receptores implicados en dicho mecanismo proporciona las claves para su tratamiento. Los receptores dopaminérgicos D2 se encuentran en la ZGQ, por lo que la utilización de fármacos

antidopaminérgicos ha sido prevalente para el tratamiento de la emesis por citostáticos: fenotiazinas, butirofenonas y benzamidas sustituidas.

Los receptores muscarínico-colinérgicos e histaminérgicos H1 se hallan presentes en grandes concentraciones en estructuras muy ligadas al centro del vómito (núcleo del tracto solitario, núcleo motor dorsal del vago) y existen sinapsis colinérgicas e histaminérgicas en la transmisión desde el aparato vestibular hacia el centro del vómito (vía cerebelo).

La presencia de receptores opiáceos en la ZGQ y en el fascículo solitario, potencial vía de conexión entre la ZGQ y el centro del vómito, implica también en la respuesta emética a endorfinas y encefalinas.

Teoría serotoninérgica

A finales de los ochenta se obtuvieron evidencias experimentales de que los vómitos inducidos por QT podrían estar mediados por la liberación de serotonina desde las células enterocromafines del intestino delgado. Estas células, dañadas por la acción citotóxica de los agentes antineoplásicos, liberarían serotonina capaz de estimular a los receptores 5-HT3 situados en las fibras aferentes viscerales del tubo digestivo, originándose estímulos excitadores a través del vago y simpático intestinales, alcanzando el centro del vómito y desencadenando la emesis. A su vez, la serotonina liberada podría estimular por vía hemática los receptores 5-HT3 presentes también en la ZGQ, que inmediatamente enviaría estímulos excitadores al centro del vómito (7).

A pesar del avance que ha supuesto el conocimiento de los receptores 5-HT3 y de la serotonina en el fenómeno emético relacionado con la quimioterapia, no podemos descartar que otros receptores se hallen implicados en la neurotransmisión del arco reflejo, hecho sugerido por la moderada pero evidente actividad antiemética de algunos fármacos como las fenotiazinas, las butirofenonas, los cannabinoides y los corticosteroides, que no parecen actuar a través del bloqueo de estos receptores. El descubrimiento de nuevos neuroreceptores como la neurokinina (NK1) en el tracto gastrointestinal, en la ZGQ y en el núcleo del tracto solitario abre nuevas expectativas en el campo de la terapia antiemética (16-18).

CURSO EVOLUTIVO DE LA EMESIS POSTQUIMIOTERAPIA

Los vómitos inducidos por QT antineoplásica aparecen sistemáticamente tras un período variable de latencia desde la administración del medicamento. Este período de latencia depende de cada citostático, de la dosis total del mismo y del tiempo de perfusión.

Los fármacos muy emetógenos como el cisplatino o la dacarbazina inducen los vómitos tras un período corto de latencia, a menudo próximo a una hora. Por el contrario, la ciclofosfamida induce la emesis tras un pe-

riodo de latencia de seis-doce horas (16). La conversión de la ciclofosfamida en su metabolito activo podría explicar este período de latencia más largo. En general, el tiempo necesario para producir el daño celular y la liberación de serotonina explicaría el período de latencia de los vómitos inducidos por los citostáticos.

Tras el inicio de los vómitos, el cuadro emético suele alcanzar su máxima intensidad en pocas horas para luego ir bajando de forma paulatina hasta su desaparición. La «duración» de la emesis depende también del fármaco empleado.

El cisplatino presenta un curso emético espontáneo y limitado en el tiempo durante las primeras veinticuatro horas post-QT (emesis aguda). No obstante, se ha descrito el fenómeno denominado emesis retardada (la que se produce más allá de las veinticuatro horas), de menor intensidad y virulencia y que afecta a la mayoría de los pacientes tratados con dosis de cisplatino superiores a 100-120 mg/m². La intensidad de este fenómeno es más alta entre las cuarenta y ocho-setenta y dos horas después de la infusión del cisplatino. Dada la capacidad emetizante del cisplatino, este fármaco ha sido utilizado como estándar de referencia en la mayoría de estudios con antieméticos, por lo que la diferenciación de la emesis en los conceptos de «aguda» y «retardada» se ha extendido al resto de los citostáticos de forma arbitraria (16).

Cubeddu y Wilder-Smith (1993) (19, 20) observaron que en pacientes sometidos a altas dosis de cisplatino los niveles de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), principal metabolito de la serotonina en orina, se elevaban significativamente respecto a sus niveles basales durante la fase de emesis aguda. Dichos niveles regresaban a los valores iniciales al finalizar las primeras veinticuatro horas, permaneciendo prácticamente constantes durante la fase de emesis retardada, incluso ante la aparición de náuseas y vómitos. Estas observaciones permitieron concluir que la fase emética aguda se hallaba mediada por liberación de serotonina, no siendo así en la retardada, lo que concuerda con los resultados de los ensayos clínicos realizados con metoclopramida y antagonistas de los receptores 5-HT₃ (casi todos ellos realizados con cisplatino), que muestran una gran eficacia en el control de la emesis aguda y una menor eficacia en el control de la retardada (21-23).

Estudios preliminares con ciclofosfamida obtienen un patrón emético cuanti y cualitativamente distinto al del cisplatino. Este patrón permite desautorizar la teoría de que la emesis aguda se halla limitada a las primeras veinticuatro horas, sino que apoya la hipótesis de una emesis aguda «mantenida» de aproximadamente tres días de duración y en la que los niveles de 5-HIAA en orina no se incrementan o lo hacen de forma muy discreta (16).

Como conclusión de todo ello puede decirse que para conocer las necesidades reales de profilaxis antiemética es preciso realizar ensayos clínicos en los que los parámetros de eficacia sean evaluados tanto diariamente como durante todo el período emético completo.

FACTORES PRONÓSTICO DE LA EMESIS POSTQUIMIOTERAPIA

Los diferentes estudios clínicos con antieméticos han permitido demostrar diversos factores pronóstico en la emesis postquimioterapia, relacionados tanto con el paciente como con el tratamiento (7, 15, 16, 24-27):

Dependientes del tratamiento citotóxico

- Capacidad emetógena del tratamiento.
- Esquema de administración (duración, dosis, tiempo de administración).
- Medio en el que se recibe la QT. Los enfermos en régimen ambulatorio presentan, pese a un tratamiento antiemético idéntico, una emesis más intensa que los que lo reciben en régimen de ingreso hospitalario.

Dependientes del enfermo

- *Vómitos en ciclos anteriores.* Los pacientes que tuvieron vómitos en anteriores tratamientos tienen una elevada tendencia a presentar emesis en posteriores ciclos de QT, con independencia del tratamiento antiemético que reciban. Este hecho es de gran importancia en los estudios clínicos con antieméticos. Además hay que tener en cuenta la denominada emesis anticipada, que suele ocurrir en pacientes con mal control de la emesis en ciclos previos.
- *Sexo y edad.* Las mujeres presentan una emesis significativamente superior a los varones tras el tratamiento quimioterápico con cisplatino, combinaciones de adriamicina-ciclofosfamida, etc., y posiblemente con cualquier otro tratamiento citotóxico. La causa es desconocida, aunque probablemente está relacionada con una modulación hormonal de la actividad de las estructuras centrales de la emesis.
Los pacientes jóvenes presentan una emesis significativamente más intensa que los mayores. La edad condiciona también la tolerancia a diversos tratamientos antieméticos. Ejemplo: los pacientes pediátricos presentan una elevada incidencia de efectos colaterales extrapiramidales con metoclopramida.
- *Consumo de alcohol.* Los bebedores habituales (ingesta elevada y crónica de alcohol >100 g/día) presentan una incidencia significativamente menor de emesis inducida por cisplatino que los abstemios o bebedores ocasionales, aunque no se ha podido dilucidar si esta variable es independiente del sexo, ya que los grandes bebedores suelen ser varones.
- *Susceptibilidad a la cinetosis, emesis gravídica.* Parecen condicionar una peor respuesta al tratamiento antiemético. Estudios futuros deben investigar de forma prospectiva la influencia de estos

dos factores y la necesidad de intensificar el tratamiento antiemético en las pacientes con historia previa de cinetosis o emesis durante el embarazo.

Dependientes del tratamiento antiemético

- Fármaco seleccionado.
- Esquema de administración: dosis, frecuencia, duración.
- Asociación de antieméticos sinérgicos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EMESIS

Fenotiazinas

Las fenotiazinas actúan como antagonistas dopamínicos a nivel de la zona gatillo quimiorreceptora. Empezaron a usarse hace ya más de treinta años y fueron los primeros fármacos que demostraron actividad antiemética en QT.

Las piperacínicas (flufenazina, tietilperazina, proclorperazina) tienen mayor poder antiemético que las alifáticas (clorpromazina); sin embargo, presentan con mayor frecuencia efectos extrapiramidales. Estos efectos secundarios son más frecuentes en niños, jóvenes (<30 años) y ancianos. La proclorperazina, sin embargo produce menor sedación que la clorpromazina.

La proclorperazina, fenotiazina no disponible en nuestro país, es la que presenta un mayor número de referencias en la literatura y sobre la que más ensayos clínicos se han realizado. Ha demostrado ser efectiva en regímenes de QT con potencial emetógeno leve o moderado, considerándose insuficiente su papel en los vómitos inducidos por citostáticos altamente emetógenos (16, 28-30). En nuestro país la más utilizada ha sido la clorpromazina, aunque actualmente es frecuente emplear la tietilperazina, vía oral o rectal, para el control de la emesis retardada.

Butirofenonas

Los más utilizados han sido el haloperidol y el droperidol. Estos fármacos presentan igual eficacia y mecanismo de acción que las fenotiazinas, con menor frecuencia de efectos extrapiramidales y sedantes. Pueden producir también agitación y acatisia.

Cannabinoides

El dronabinol o tetrahidrocannabinol, extraído de la marihuana, y un agente semisintético como la nabilona han demostrado su efectividad como antieméticos en QT solos o asociados a otros agentes (31-33). No se encuentran comercializados en España. Su mecanismo de acción es desconocido, aunque posiblemente está rela-

cionado con los receptores opiáceos. La actividad antiemética referida al dronabinol en pacientes que reciben metotrexate no ha sido confirmada en pacientes tratados con adriamicina o ciclofosfamida (34). El dronabinol suele administrarse por vía oral con una posología que oscila entre 2,5 mg por dosis hasta 10-15 mg/m², aunque la dosis usual de inicio suele ser de 5 mg/m² unas tres horas antes de la QT, hasta un máximo de 4-6 dosis diarias. Estos agentes causan frecuentemente vértigo, somnolencia, euforia, hipotensión, sedación y disforia, especialmente en pacientes ancianos (35).

Corticosteroides

Se desconoce su mecanismo de acción, pero se sugiere la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas como posible.

A principios de los ochenta empezaron a aparecer estudios en donde se apuntaba la eficacia de dos corticoides: dexametasona y metilprednisolona, como antieméticos para los vómitos inducidos por QT. Dosis altas de dexametasona o metilprednisolona, administradas vía oral o parenteral, demostraron su utilidad en regímenes de QT de potencia emetógena leve o moderada, pero no tanto en regímenes que incluían cisplatino (36-38). Los estudios comparativos entre ambos fármacos son escasos (39, 40) y no comparan directamente a los dos corticoides. En ambas referencias el grupo tratado con dexametasona obtuvo mayor protección frente a las náuseas y los vómitos que el grupo tratado con metilprednisolona en el primer ciclo de QT; sin embargo, esta diferencia no se mantuvo durante los siguientes ciclos. La distinta pauta de dosificación de la metoclopramida en ambos grupos o la presencia de difenhidramina en el grupo tratado con dexametasona constituyen sesgos a tener en cuenta. Para el control de la emesis aguda no existen referencias que justifiquen dosis de dexametasona por encima de los 20 mg y una dosis única parece ser igual de efectiva que un régimen multidosas (30, 41). Cuando la dexametasona se asocia a los antagonistas de la serotonina, la dosis más efectiva parece ser la de 20 mg (41), aunque en un estudio con regímenes de QT que incluyen cisplatino se indica que 8 mg pueden ser igual de efectivos (42). Para QT de riesgo emetógeno intermedio, nivel 2 según Hesketh (15), los corticoides pueden ofrecer niveles de protección antiemética superiores al 90% (30).

La dexametasona ha demostrado ser al menos tan efectiva como la proclorperazina, con una menor incidencia de efectos secundarios (43, 44).

El interés de los corticoides en QT altamente emetógena radica en su capacidad para potenciar de forma significativa el efecto antiemético de otros grupos de fármacos (por ejemplo, metoclopramida, antagonistas de la serotonina). El papel de los corticoides en la prevención de la emesis retardada es destacable, constituyendo un grupo farmacológico de gran interés en dicha situación.

Benzodiazepinas

Dentro de este grupo destaca el lorazepam por ser el más utilizado y sobre el que existe mayor experiencia de uso. Su principal utilización es como adjunto a otras combinaciones de antieméticos por sus características sedantes, ansiolíticas y amnésicas. Estas propiedades han hecho que se emplee para prevenir la emesis anticipada, es decir, aquella que se produce cuando las náuseas y los vómitos han sido mal controlados en ciclos anteriores de QT (45, 46). A pesar de ello no existen estudios bien diseñados que demuestren o constaten fehacientemente estas propiedades terapéuticas (16, 30). La dosis habitual de lorazepam es de 1-2 mg vía oral.

Ortopramidas

Las ortopramidas constituyen un grupo de fármacos de farmacología bastante compleja. En la mayoría de ellas el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 constituye la base para su empleo como antieméticos. Bloquean este tipo de receptores de forma análoga a como lo hacen las fenotiazinas. Los fármacos de este grupo que penetran extensamente en el SNC pueden actuar como antipsicóticos, y de hecho la sulpirida se considera un psicofármaco. Algunas de ellas, además de la acción antidopaminérgica, poseen acción procinética, aumentando con ello la motilidad gástrica y del intestino delgado. La metoclopramida posee ambas acciones y ha constituido el fármaco patrón de este grupo.

Los primeros estudios antieméticos realizados en QT utilizando dosis bajas de metoclopramida fueron discretos. En 1981, Gralla demostró que dosis altas de metoclopramida (2 mg/kg tres-cinco veces) podían reducir de forma significativa el número de vómitos inducidos por cisplatino (120 mg/m²) y su superioridad sobre una fenotiazina como la proclorperazina (47). Posteriormente, Grunberg et al (48) pusieron de manifiesto la mayor eficacia antiemética de la metoclopramida sobre el haloperidol.

En 1983, el grupo de trabajo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York presentó en la reunión de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) en San Diego unos excelentes resultados al optimizar el régimen antiemético de la metoclopramida. En efecto, un 70% de protección completa al vómito por cisplatino con menores efectos secundarios se obtenía mediante el uso de dos dosis de metoclopramida (3 mg/kg treinta minutos antes y noventa minutos después de la quimioterapia). Junto a la metoclopramida se administró, en la primera dosis, 20 mg de dexametasona y 50 mg de difenhidramina para disminuir el riesgo de reacciones distónicas agudas (49). Ese mismo año, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la metoclopramida vía parenteral para tratar las náuseas y los vómitos secundarios a la QT. La eficacia de la combinación de la metoclopramida con dexametasona, benzodiazepinas o difenhidramina fue corroborada posteriormente por otros estudios (50-52).

En 1986, Miner et al demostraron en hurones que dosis altas de metoclopramida (3 mg/kg $\times$ 2) podían reducir o evitar la respuesta emética del cisplatino por medio del antagonismo de los receptores 5-HT₃ presentes tanto en la ZGQ como en la periferia (fibras aferentes viscerales del tubo digestivo) (53).

Estas propiedades antiserotoninérgicas de la metoclopramida a dosis altas han significado la base para la investigación farmacológica de derivados con acción antiemética más potente. Hasta la década de los noventa la metoclopramida ha sido el agente más efectivo en el control de las náuseas y vómitos inducidos por cisplatino.

Los efectos secundarios más frecuentes que se producen con la metoclopramida son la sedación, la fatiga, el letargo y la somnolencia (15-40% de los pacientes) (54). Otros efectos secundarios de interés son la diarrea y, sobre todo, las reacciones extrapiramidales. Algunos trabajos citan hasta un 30-40% de aparición de diarrea; sin embargo, puede disminuir al 10-15% con la administración conjunta de dexametasona (1). No parece ser una toxicidad dosis dependiente. Dicha toxicidad puede explicarse por su actividad colinérgica, que hace incrementar el tono y la amplitud de las contracciones intestinales.

La incidencia en la aparición de reacciones extrapiramidales están en relación con las dosis utilizadas y con la edad de los pacientes. Las más frecuentes son las reacciones distónicas (trismo, tortícolis, espasmos faciales, opistótonos, crisis oculogíras y acatisia), que pueden llegar a afectar hasta un 20-30% de niños, adultos jóvenes (< 30 años) y pacientes con trastornos renales. Por el contrario, en pacientes > 30 años no suelen presentarse por encima del 2-3% (55). Se controlan bien con la prescripción de un anticolinérgico como el biperideno (2,5-3 mg i.v. lento) o un antihistamínico con actividad anticolinérgica como la difenhidramina.

Otras reacciones extrapiramidales que pueden aparecer son el Parkinson y la discinesia tardía, mucho más frecuentes en ancianos y en tratamientos prolongados.

Con objeto de aumentar la actividad terapéutica y disminuir posibles efectos secundarios se estudiaron nuevos compuestos. La modificación de la cadena básica lateral de la metoclopramida dio lugar a la cleboprida y cisaprida. También se estudió la modificación de la cadena básica lateral junto con la sustitución del anillo aromático: alizaprida, sulpirida y cinitaprida. Sin embargo, varios estudios comparativos entre la alizaprida y la metoclopramida no demostraron la superioridad de la alizaprida en el control de la emesis inducida por la QT (56-58).

ANTAGONISTAS DE LA SEROTONINA

La síntesis de una serie de compuestos en los cuales se modificó el anillo de benceno condujo a un grupo de fármacos desprovistos de la actividad antidopaminérgica D₂, con potente actividad antiserotoninérgica y con un potencial antiemético comparable o superior a la metoclopramida en la emesis inducida por cisplatino: zacoprida, ondansetrón, granisetron, tropisetron y dolasetron.

Tabla 4. Selectividad y afinidad (pK) de los antagonistas de la serotonina por los receptores [Van Wijngaarden, et al (9)]

	Receptores 5-HT				Otros receptores Alfa1
	1B	1C	3	4	
Tropisetron	—	—	8,81	6,16	—
Granisetron	—	—	8,42	—	—
Ondansetron ...	5,43	5,31	8,07	—	5,44

En nuestro país disponemos actualmente de tres de ellos: ondansetron, granisetron y tropisetron. A pesar de las diferencias de estructura química (8) y de selectividad y afinidad por los distintos tipos de receptores 5-HT (tabla 4) existentes entre ellos (9), estas distintas propiedades no parecen afectar al efecto terapéutico ni al perfil de efectos secundarios (7).

Comparación de los antagonistas 5-HT3 con la metoclopramida

Varios de ellos han sido comparados con la metoclopramida, asociados o no a la dexametasona, en pacientes tratados con o sin cisplatino. El primero en utilizarse en clínica fue el ondansetron, que en estudios clínicos demostró una eficacia superior a la de la metoclopramida a altas dosis en pacientes tratados con cisplatino (59-61). Posteriores estudios también han demostrado la superioridad del granisetron o dolasetron sobre la metoclopramida en terapias con cisplatino tanto en términos de eficacia como de tolerancia (62, 63). En terapias moderadamente emetógenas (ciclofosfamida, antraciclinas, carboplatino) el ondansetron también fue significativamente más efectivo que la metoclopramida (64, 65).

Asociación de corticosteroides a los antagonistas 5-HT3

La utilidad de la asociación de los corticoides a los antagonistas 5-HT3 para aumentar el efecto antiemético ha quedado ampliamente demostrada a través de diferentes estudios (66-72). Pérez (73), en un artículo de revisión, indica que a pesar del tratamiento profiláctico con antagonistas de la serotonina, las náuseas y los vómitos persisten en aproximadamente el 40-60% de los pacientes que reciben QT altamente emetógena y manifiesta la importancia de la adición de los corticosteroides. En más de 1.600 pacientes tratados con cisplatino y evaluados en ensayos clínicos aleatorizados los índices de protección completa (no náuseas ni vómitos) oscilaron entre 58-92% en los pacientes que recibieron corticosteroide y antiserotonínico frente a 39-79% de los pacientes tratados únicamente con el antiserotonínico (73). La tabla 5 muestra la eficacia de la combinación de la

Tabla 5. Eficacia antiemética en emesis aguda y retardada provocada por cisplatino [García del Muro, et al (68)]

	Tropisetron + placebo (n = 143)	Tropisetron + placebo (n = 135)	p
Emesis aguda (día 1)			
— PCV	55,2%	76,3%	0,0002
— PCN	61,5%	79,3%	0,001
— PCNV	46,2%	7,1%	0,0002
— FT	10,5%	7,4%	0,37
Emesis retardada (día 2-6)			
— PCV	39,2%	60%	0,0005
— PCN	40,6%	60,0%	0,001
— PCNV	26,6%	51,1%	0,0001
— FT	3,9%	3%	0,32

PCV: protección completa vómitos (ningún vómito). PCN: protección completa náuseas (no náuseas). PCNV: protección completa náuseas y vómitos. FT: fallo terapéutico (> cinco vómitos o náuseas que obligan a encamar al paciente). P: probabilidad.

dexametasona con el tropisetron (68) en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por cisplatino.

Efectos secundarios de los antagonistas 5-HT3

La tolerancia a los antiserotonínicos es, por lo general, excelente (74). Es de resaltar la ausencia de reacciones extrapiramidales agudas, muy molestas para los pacientes (75, 76). Por el contrario, parecen producir una mayor incidencia de cefaleas que los antieméticos clásicos (6, 7, 54, 71, 76). La incidencia de cefalea oscila entre el 8-28% de los pacientes según varios ensayos clínicos doble-ciego publicados, siendo similar para los distintos antagonistas 5-HT3 (76). No obstante, un estudio entre dolasetron y ondansetron encontró una mayor incidencia de cefalea que la descrita en anteriores publicaciones (37% para el ondansetron y 44% para el dolasetron) (71).

También pueden provocar estreñimiento, astenia, somnolencia, diarrea, dolor epigástrico, pirosis, fiebre, vértigo, anorexia y elevación de transaminasas (6, 7, 16, 54, 74-82). La incidencia de estos efectos secundarios parece no tener correlación con la dosis administrada de antiserotonínico (16); sin embargo, Soukop (54) describe cierta relación entre la dosis administrada de ondansetron y la incidencia de cefalea y diarrea, aunque esta última podría estar relacionada también con la dosis administrada de cisplatino. La incidencia de diarrea es más elevada en pacientes sometidos a altas dosis de cisplatino (> 100 mg/m²) (54).

Algunos autores citan que el ondansetron parece provocar con mayor frecuencia alteraciones visuales y vértigo que el granisetron o el dolasetron, aunque la incidencia de estos efectos adversos es muy baja (71, 76,

83, 84). La presencia de anomalías electrocardiográficas y reacciones de hipersensibilidad ha sido detectada en este grupo de fármacos (6, 16, 54). Kataja y De Bruijn (85) indican que estos fármacos pueden presentar reacciones de hipersensibilidad cruzada.

Posología (dosis aprobadas en España)

Ondansetrón

- QT de leve-moderado poder emetógeno: 8 mg en infusión intravenosa antes QT. Tratamiento de mantenimiento frente a emesis retardada o prolongada después de las primeras veinticuatro horas post-QT: 8 mg/doce horas por vía oral durante cinco días.
- En QT altamente emetógena se puede utilizar una de las siguientes pautas en las primeras veinticuatro horas: 1) dosis única de 8-32 mg en infusión intravenosa (i.v. antes QT); 2) una dosis de 8 mg i.v. antes de la QT seguido de otras dos dosis (i.v.) de 8 mg espaciadas dos-cuatro horas, o mediante una infusión continua de 1 mg/h durante veinticuatro horas. El tratamiento de mantenimiento oral es igual que en el caso anterior.
- En niños: 5 mg/m² (i.v.) antes de las QT, seguido de 4 mg oral a las doce horas. Después de un ciclo de tratamiento se puede administrar 4 mg/doce horas por vía oral durante 5 días.

Granisetron

Adultos: 3 mg (i.v.) antes de la QT. Pueden administrarse hasta dos infusiones suplementarias de 3 mg en veinticuatro horas. Máximo: 9 mg/día.

Niños: 0,04 mg/kg (máximo: 3 mg).

Oral: en adultos, 1 mg dos veces al día hasta cinco días después del tratamiento citostático, administrando la primera dosis dentro de la primera hora antes de comenzar la QT. La seguridad y eficacia de la forma oral en niños no ha sido establecida, por lo que no se recomienda su uso por esta vía.

Tropisetron

Adultos: 5 mg/día durante seis días, administrado el primer día en infusión i.v. y los cinco días restantes la vía oral una hora antes del desayuno.

Niños mayores de dos años: 0,2 mg/kg (máximo: 5 mg/día) durante seis días, el primer día por vía i.v. y los cinco restantes por vía oral. No se dispone de información para recomendarlo a niños menores de dos años.

Algunos de los parámetros farmacocinéticos de los antagonistas 5-HT₃ están resumidos en la tabla 6.

Como puede observarse, el granisetron y el tropisetron presentan semividas de eliminación superiores a

Tabla 6. Comparación farmacocinética de los 5-HT₃ [Gregory et al (7)]

	Ondansetrón	Granisetron	Tropisetron	Dolasetron*
Dosis	0,15 mg/kg i.v.	0,04 mg/kg i.v.	10 mg i.v.	0,3-3 mg/kg i.v.
T1/2 (h)	3,9	9-11,6	7,3	7-9
Cl (l/min) ..	0,398	0,24-0,43	0,96	0,42**
Vd (l)	160	154-228	554	109**

*Valores farmacocinéticos referentes al metabolismo activo del dolasetron. **Ajustado a peso paciente 70 kg. Cl: aclaramiento. T1/2: vida media. Vd: volumen aparente distribución.

las del ondansetrón. El dolasetron es rápidamente metabolizado y su metabolito activo presenta una semivida de eliminación similar al granisetron y tropisetron. En los primeros estudios clínicos se tuvo en cuenta esta consideración y el ondansetrón fue inicialmente administrado tres veces al día comparado con la dosis única de los demás. Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que el ondansetrón es también efectivo administrado en dosis única diaria (86-88), y su efecto antiemético persiste a pesar de que sus niveles plasmáticos sean indetectables. Esto indica que la interacción a nivel de receptor constituye el criterio más importante para definir la eficacia terapéutica (7).

Ensayos comparativos entre antiserotonínicos

Antes de entrar a comparar los diferentes estudios y de hablar del grado de respuesta de los pacientes a los distintos antiserotonínicos diremos que así como los episodios eméticos son fácilmente cuantificables, las náuseas constituyen un fenómeno muy subjetivo y que solamente puede juzgar el propio paciente. Para valorarlas se han diseñado varios cuestionarios que incluyen escalas numéricas o visuales. Se ha demostrado que la incidencia de las náuseas es superior a la de los vómitos (89) e incluso varios ensayos clínicos aleatorizados han indicado que el grado de control completo de los vómitos es superior al obtenido con las náuseas (63, 78, 83, 86). Muchos ensayos tratan por separado los vómitos y las náuseas, así como el grado de protección que frente a ellos ejerce el tratamiento antiemético.

Existen pocos ensayos clínicos bien diseñados que comparen prospectivamente a estos fármacos y casi todos ellos hacen referencia a las presentaciones intravenosas y a la emesis aguda (cero-veinticuatro horas post-QT) (tabla 7).

El estudio de Ruff (86) fue el primer estudio internacional que comparó directamente la eficacia y tolerancia de las dosis únicas de ondansetrón y granisetron en el control de la emesis aguda causada por cisplatino. Los pacientes recibieron dosis de cisplatino ≥ 50 mg/m² (78 mg/m² de media) y fueron aleatorizados a recibir por vía intravenosa 8 mg de ondansetrón, 32 mg de on-

Tabla 7. Cuadro comparativo de algunos de los ensayos aleatorizados realizados entre distintos antagonistas 5-HT₃ en el control completo de la emesis aguda

Autor y referencia	Tipo estudio	Número	Antiemético	Eficacia (%)			P	
				No emesis	No náuseas	Respuesta completa		
Quimioterapia altamente emetógena (incluye cisplatino ≥ 50 mg/m²)								
Ruff, 1994 (86)	r, mc, dc, p	169	G 3 mg i.v.	56	56	45	> 0,05	
		165	O 8 mg i.v.	59	56	47		
		162	O 32 mg i.v.	51	48	36		
Gebbia, 1994 (87)	r, a, p	82	G 3 mg i.v.	49	79		> 0,05	
		84	O 24 mg i.v.	52	74			
Navari, 1995 (90)	r, mc, dc, p	328	G 0,01 mg/kg i.v.	47	39	38	> 0,05	
		328	G 0,04 mg/kg i.v.	48	42	39		
		331	O 0,15 mg/kg i.v. $\times 3$	51	40	41		
Roila, 1995 (88)	r, mc, dc, p	483	G 3 mg i.v. + dex 20 mg i.v.	80	72	67	0,87	
							1,00 ¹	
Martoni, 1996 (92)	r, a, cr	483	O 8 mg i.v. + dex. 20 mg i.v.	79	72	67	0,84	
		66 (49 2.º ciclo)	G 3 mg i.v.	71	60	58	0,61	
		58 (52 2.º ciclo)	O 8 mg i.v. $\times 3$ + O 8 mg o.r. $\times 2$	68	53	50	0,27 ² 0,21	
Mantovani, 1994 (93) ..	r, a, cr*	86 pacientes					< 0,001	
		129 ciclos	G 3 mg i.v.	72				< 0,04
		101 ciclos	O 24 mg i.v.	65				₃
Mantovani, 1996 (94) ..	r, a, cr*	61 ciclos	T 5 mg i.v.	44				
		38 (165 ciclos)	G 3 mg i.v.			72	0,909	
		39 (150 ciclos)	O 24 mg i.v.			73	0,451	
		40 (148 ciclos)	T 5 mg i.v.			68	0,335 ₄	
Hesketh, 1996 (95)	r, dc, p	206	O 32 mg i.v.	43			0,4698	
		198	D 1,8 mg/kg i.v.	44			0,9	
		205	D 2,4 mg/kg i.v.	40			0,3982 ₅	
Audhuy, 1996 (96)	r, mc, dc, p	150	G 3 mg i.v.	48	41		> 0,05	
		163	D 1,8 mg/kg i.v.	54	41			
		161	D 2,4 mg/kg i.v.	47	41			
Quimioterapia moderadamente emetógena								
Jantunen, 1993 (97)	r, mc, a, cr	130	G 3 mg i.v.	80			0,034	
		130	O 8 mg i.v.	69			> 0,05	
		130	T 5 mg i.v.	75			> 0,05 ₆	
Gebbia, 1994 (87)	r, a, p	80	G 3 mg i.v.	67	45		> 0,05	
		78	O 16 mg i.v.	69	50			
Bonnetterre, 1995 (98) ..	r, a, cr	150	G 3 mg i.v.	72	54	52	> 0,05	
		150	O 8 mg i.v.					
Stewart, 1995 (99)	r, mc, dc, p		+ 8 mg/8 h o.r. $\times 3$ d	77	47	45	> 0,05	
		166	G 3 mg i.v.	81	54			
		167	O 8 mg i.v.					
Park, 1997 (101)	r, a, p		+ 8 mg/12 h o.r. 4 d	78	51		> 0,05	
		155	O 8 mg or					
			+ 8 mg/12 h o.r. 4 d	78	55			
Park, 1997 (101)	r, a, p	48	G 3 mg i.v.			77	0,9033	
		49	O 8 mg i.v. $\times 3$ +			7		
			8 mg or/12 h $\times 5$ d			73		

Tabla 7. Cuadro comparativo de algunos de los ensayos aleatorizados realizados entre distintos antagonistas 5-HT3 en el control completo de la emesis aguda (continuación)

Autor y referencia	Tipo estudio	Número	Antiemético	Eficacia (%)			p
				No emesis	No náuseas	Respuesta completa	
Pérez, 1998 (100)	r, mc, dc, cr	573	G 0,01 mg/kg i.v.	59	44	44	0,066
		573	O 32 mg i.v.	63	48	48	0,034 ⁸
							0,040
Quimioterapia fraccionada moderadamente emetógena							
Noble 1994 (102)	r, mc, dc, cr	309	G 3 mg i.v./d			44 ^a	> 0,05
		309	O 24 mg i.v./d				
			(8 mg/8 h)			40 ^a	

Eficacia: no vómitos durante 0-24 h post-QT. No náuseas durante 0-24 h post-QT. Respuesta completa: protección total frente a náuseas y vómitos durante 0-24 h post-QT. r: randomizado. mc: multicéntrico. dc: doble-ciego. p: paralelo. a: abierto. cr: cruzado. cr*: cruzado si fracaso terapéutico inicial. G: granisetron. O: ondansetron. T: tropisetron. D: dolasetron. Dex: dexametasona. i.v.: vía intravenosa. o.r.: vía oral. d: días. p: probabilidad. p < 0,05: diferencia estadísticamente significativa. p > 0,05: diferencia no estadísticamente significativa. ¹80% frente al 79%, p = 0,87; 72% frente al 72%, p = 1,00; 67% frente al 67%, p = 84. ²71% frente al 68%, p = 0,61; 60% frente al 53%, p = 0,27; 58% frente al 50%, p = 0,21. ³72% frente al 44%, p < 0,001; 65% frente al 44%, p < 0,004. ⁴72% frente al 73%, 0,909; 72% frente al 68%, p = 0,451; 73% frente al 68%, p = 0,335. ⁵40% frente al 43%, p = 0,4698; 44% frente al 43%, p = 0,9; 40% frente al 44%, p = 0,3982. ⁶80% frente al 69%, p = 0,034; 80% frente al 75%, p > 0,05; 75% frente al 69%, p > 0,05. ⁷Porcentaje respuestas completas y mayores. Respuesta mayor: un episodio emético o náuseas moderadas/severas. ⁸59% frente al 63%, p = 0,066; 44% frente al 48%, p = 0,034; 44% frente al 48%, p = 0,040. ^aNingún vómito y como mucho náuseas leves durante cinco días. Datos correspondientes a dos ciclos de tratamiento combinados.

dansetrón o 3 mg de granisetron. La protección completa frente a los vómitos y las náuseas a las veinticuatro horas fue muy parecida en los tres grupos. El efecto adverso predominante fue la cefalea, que apareció en el 9% del total de los pacientes. Los tres grupos de tratamiento fueron homogéneos en cuanto a la incidencia de factores pronóstico que hubieran podido afectar a los resultados finales del estudio: edad, sexo, consumo de alcohol, dosis de cisplatino o QT concomitante.

Gebbia et al (87) compararon ondansetron y granisetron en un ensayo clínico realizado en dos partes; una primera incluía a 164 pacientes que recibieron QT moderadamente emetógena (ciclofosfamida, epirubicina o metotrexato y 5-fluorouracilo) (3 mg de granisetron i.v. frente a 16 mg de ondansetron i.v., y una segunda con 182 pacientes tratados con altas dosis de cisplatino (> 70 mg/m²) (3 mg de granisetron i.v. frente a 24 mg de ondansetron i.v.). En ambas partes del ensayo la eficacia clínica del granisetron y ondansetron en cuanto a la obtención de respuestas completas, mayores (1-2 episodios eméticos), menores (3-5 episodios eméticos) y fracasos de tratamiento (> 5 episodios eméticos) durante la fase de emesis aguda fue similar. Los datos obtenidos en los dos estudios indican que ambos fármacos fueron bien tolerados. En el grupo de pacientes tratados con cisplatino la incidencia de cefalea fue más alta en el grupo tratado con ondansetron (9%) que en el del granisetron (4%) (p > 0,05). El estreñimiento ocurrió con mayor frecuencia en el grupo del ondansetron (17% frente al 7%; p > 0,05). La incidencia de fracasos de

tratamiento fue superior en el grupo tratado con granisetron sin alcanzar significación estadística (p > 0,05). Los autores atribuyen ello a la mayor proporción de mujeres existente en el grupo del granisetron. La eficacia de ambos en el control de la emesis retardada no fue tan satisfactoria.

También podemos destacar el ensayo clínico realizado por Navari (90) comparando granisetron y ondansetron en 987 pacientes que recibieron QT con altas dosis de cisplatino (≥ 60 mg/m²; media de 81,5 mg/m²). Los pacientes recibieron ondansetron i.v. 0,15 mg/kg antes de la QT y a las cuatro y ocho horas después; granisetron i.v. 10 µg/kg antes de la QT, o granisetron i.v. 40 µg/kg antes de la QT. Este estudio comparó las dosis aprobadas por la FDA para ondansetron y granisetron. Los resultados obtenidos en cuanto a protección completa frente al vómito y las náuseas en la fase de emesis aguda fueron similares para los tres grupos de tratamiento. No se añadió dexametasona a ninguna de las tres opciones. La incidencia de efectos adversos fue similar en los tres grupos: cefalea (13-17%), estreñimiento (5-8%) y diarrea (7-9%).

Otro estudio (88), con el mismo diseño que el anterior, fue realizado por The Italian Group for Antiemetic Research comparando ondansetron 8 mg i.v. y granisetron 3 mg i.v., ambos con dexametasona, en 973 pacientes que recibieron por primera vez cisplatino a dosis ≥ 50 mg/m² (media de 75 mg/m²). En este caso ninguno de los dos grupos recibió las dosis de antieméticos aprobadas por la FDA en ese momento para QT alta-

mente emetógena, sino dosis habitualmente utilizadas en Europa. El grado de protección completa frente a los vómitos y las náuseas fue similar en ambos grupos. Los resultados obtenidos en este estudio son mejores a los obtenidos por Navari (85) debido probablemente a la adición de la dexametasona.

El ensayo de Martoni (91) entre granisetron y ondansetron, abierto y cruzado en el segundo ciclo de QT en pacientes tratados con dosis de cisplatino ≥ 50 mg/m², fue posteriormente publicado, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre el grado de protección completa a la emesis aguda (92). Los pacientes recibieron granisetron 3 mg por vía intravenosa el día primero u ondansetron 8 mg intravenoso cada ocho horas el día primero, seguido de 8 mg oral cada doce horas el día segundo en el primer ciclo de la QT, cruzando el régimen antiemético en el segundo ciclo de QT. El grado de protección completa con respecto a las náuseas y los vómitos en las primeras veinticuatro horas agrupando los dos primeros ciclos de QT fue muy parecido. Los resultados obtenidos parecen algo superiores a los obtenidos en otros ensayos anteriormente comentados; sin embargo, hay que tener en cuenta que las dosis de cisplatino empleadas en este ensayo fueron moderadas (50-70 mg/m², con una media de 60 mg/m²). El efecto secundario más frecuente también fue la cefalea (18% ondansetron frente al 13% granisetron; $p = 0,25$). Los pacientes manifestaron la preferencia del granisetron sobre el ondansetron (45% frente al 25%; $p = 0,003$). Es posible que la dosis única de granisetron frente a las dosis múltiples de ondansetron haya influido en ello.

El primer estudio aleatorizado en donde se comparó la eficacia del granisetron, ondansetron y tropisetron fue realizado por Mantovani (93). Se trató de un ensayo realizado en 86 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron QT que incluía cisplatino. Los pacientes recibieron de forma aleatorizada 24 mg de ondansetron, 3 mg de granisetron o 5 mg de tropisetron por vía intravenosa. El porcentaje de respuestas completas frente al vómito (cero-veinticuatro horas post-QT) fue superior en los grupos tratados con ondansetron y granisetron en relación al tropisetron. El estudio incluía una serie de limitaciones metodológicas como son el escaso número de pacientes aportado, el hecho de ser un ensayo no ciego y la escasez de datos publicados acerca de los métodos de aleatorización utilizados.

Este trabajo constituyó la base para un posterior estudio (94) realizado en 117 pacientes con la misma patología que no habían recibido QT previa y tratados el día uno con cisplatino (80-100 mg/m²). Los 117 pacientes recibieron 463 ciclos de QT y fueron aleatorizados con el fin de recibir las mismas dosis de granisetron, ondansetron y tropisetron que en el estudio preliminar (93). El paciente se mantenía en el mismo grupo de tratamiento antiemético durante todos los ciclos de QT, a no ser que experimentara un fracaso al mismo (más de cuatro vómitos en las primeras veinticuatro horas post-QT). En este caso el paciente era asignado de forma aleatorizada a uno de los otros dos grupos de tratamiento antie-

mético. En este estudio 19 pacientes tuvieron que cambiar de tratamiento antiemético inicial por fracaso del mismo y en dos casos fue necesario el cambio al tercer grupo de tratamiento antiemético por el mismo motivo. No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a respuestas completas (ningún vómito en las primeras veinticuatro horas post-QT o leves náuseas). Sin embargo, sí se obtuvo diferencia estadísticamente significativa favorable al ondansetron sobre el tropisetron (94% frente al 85,2%; $p = 0,021$) en cuanto a eficacia mayor (menos de dos vómitos en las primeras veinticuatro horas post-QT) y del granisetron (3%) y ondansetron (1,3%) sobre el tropisetron (10,1%) en cuanto al criterio de respuestas menores ($p = 0,02$ y $p = 0,002$, respectivamente), entendiéndose por ello la aparición de dos a cuatro vómitos en las primeras veinticuatro horas post-QT. En relación a los efectos adversos, la incidencia de cefalea no superó el 10% con ninguno de los tres antieméticos. Los porcentajes de eficacia obtenidos en este estudio son superiores a los obtenidos en otros de los comentados hasta el momento; sin embargo, debería tenerse en cuenta que de los 117 pacientes incluidos en el estudio, 113 eran hombres.

Hesketh et al (95) comparan la eficacia de dos dosis distintas de dolasetron i.v. (1,8 mg/kg y 2,4 mg/kg) frente a 32 mg de ondansetron i.v. en pacientes tratados con dosis de cisplatino ≥ 70 mg/m². Tampoco encontraron diferencias en cuanto a niveles de eficacia en respuesta completa, considerando por ello ningún episodio emético y no utilización de medicación de rescate en las primeras veinticuatro horas post-QT. Si se toma como referencia al subgrupo de pacientes tratados con dosis de cisplatino ≥ 91 mg/m² (media: 100,6 mg/m²), los índices de respuesta completa bajan hasta 36,8, 31,3 y 31,8%, respectivamente. La diarrea y la cefalea fueron los efectos secundarios más frecuentes, apareciendo también alteraciones del electrocardiograma tanto con el dolasetron como con el ondansetron.

En otro estudio multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, parecido al anterior (96) The European Dolasetron Comparative Study Group comparó la eficacia y seguridad del dolasetron (1,8 y 2,4 mg/kg i.v.) frente a 3 mg de granisetron i.v. en pacientes sometidos a altas dosis de cisplatino (≥ 80 mg/m²). Los resultados obtenidos en cuanto a protección completa, tanto frente a los vómitos como frente a las náuseas, fueron similares en los tres grupos, siendo el porcentaje de respuestas superior numéricamente para el grupo tratado con 1,8 mg/kg de dolasetron. El sexo de los pacientes, el haber recibido o no QT previa y el consumo elevado de alcohol fueron tres factores pronóstico con incidencia en la obtención de respuestas completas; de hecho, los pacientes masculinos ($p = 0,0001$), aquellos que no habían recibido QT previa ($p = 0,0008$) y los pacientes con historia de consumo elevado de alcohol ($p = 0,0317$) obtuvieron un mayor número de respuestas completas, sin que en ello influyera el régimen antiemético asignado. La incidencia de efectos adversos fue comparable en los tres grupos, destacando la cefalea (23-28%) y la diarrea (6-13%).

En la tabla 7 también se muestran varios ensayos clínicos comparativos realizados con antiserotonínicos en regímenes de QT moderadamente emetógenos. Entre ellos destacamos el ensayo realizado por Jantunen et al (97), ya que es el único que compara directamente a ondansetrón 8 mg, granisetron 3 mg y tropisetron 5 mg. El grado de respuesta completa al vómito durante las primeras veinticuatro horas y en un acumulado de tres ciclos de QT demostró únicamente una mayor eficacia del granisetron sobre el ondansetrón. Los pacientes de los tres grupos presentaron similares efectos secundarios, destacando la cefalea, que se manifestó en más del 30% de los pacientes de cada grupo. El fracaso en el tratamiento antiemético (más de dos vómitos o arcadas) fue significativamente más bajo con el granisetron que con el ondansetrón (6,2% frente al 14,6%; $p = 0,026$) o el tropisetron (6,2% frente al 13,8%; $p = 0,039$), y el 42% de los pacientes expresaron su preferencia por el granisetron en comparación con el 17% por el ondansetrón y el 15% por el tropisetron, sin que se determinara la significación estadística. Los autores dan como posible explicación al menor número de fracasos de tratamiento en el grupo de pacientes tratados con granisetron a su mayor especificidad y afinidad por los receptores 5-HT₃. Asimismo indican que las diferencias encontradas en el control de la emesis, aunque son estadísticamente significativas, pueden no tener significación clínica.

The French Northern Oncology Group (98) realizó un estudio aleatorizado y cruzado comparando dos regímenes antieméticos en 150 pacientes durante sus dos primeros ciclos de QT moderadamente emetógena. Los tratamientos profilácticos antieméticos consistían en 3 mg de granisetron por vía i.v. o bien 8 mg de ondansetrón i.v. más 8 mg/ocho horas por vía oral durante tres días. En las primeras veinticuatro horas post-QT los índices de protección total fueron similares en ambos grupos, tanto para las náuseas como para los vómitos, mientras que el grado de protección total conjunta alcanzó el 52% para el granisetron y el 45% para el ondansetrón ($p > 0,05$). Si tenemos en cuenta los cinco primeros días post-QT, los índices de protección total frente a náuseas y vómitos bajan hasta el 37 y 32% para el granisetron y ondansetrón, respectivamente ($p > 0,05$). Los efectos secundarios y la preferencia de los pacientes por alguna de las dos alternativas antieméticas fueron parecidos.

El estudio de Stewart (99) fue el primer ensayo clínico doble-ciego en el que se compararon las dosis recomendadas de granisetron y ondansetrón en pacientes con cáncer de mama que recibieron regímenes de QT que incluían dosis de ciclofosfamida ≥ 500 mg/m². Los pacientes recibieron una de las siguientes alternativas de profilaxis antiemética: A) ondansetrón 8 mg i.v. antes de la QT, seguido de 8 mg por vía oral, al menos ocho horas después, el día uno, seguido de 8 mg por vía oral cada doce horas durante cinco días (días dos a cinco); B) ondansetrón 8 mg oral antes de la QT, seguido de 8 mg oral, al menos ocho horas después, seguido de 8 mg por vía oral cada doce horas durante cinco días

(días dos a cinco), o C) granisetron 3 mg por vía i.v. Durante las primeras veinticuatro horas post-QT el grado de protección completa frente a los vómitos fue similar en los tres grupos de tratamiento; sin embargo, durante los días uno a cinco la utilización de medicación de rescate o los abandonos de tratamiento debido a la falta de respuesta fue superior en el grupo C en comparación a la del grupo A (26% frente al 11%; $p < 0,011$). No se observaron diferencias en cuanto al perfil de toxicidad entre los tres grupos de tratamiento.

En un estudio reciente (100) realizado en 623 pacientes con cáncer de mama que recibían por primera vez QT con ciclofosfamida y adriamicina con o sin 5-fluorouracilo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir por vía i.v. granisetron 10 µg/kg en bolo o 32 mg de ondansetrón en infusión de quince minutos, intercambiando los antieméticos en el segundo ciclo de QT. Un total de 573 pacientes recibieron los dos ciclos de QT previstos. Los dos antieméticos tuvieron una eficacia similar en el control completo de la emesis, tanto a las veinticuatro horas (tabla 7) como a las cuarenta y ocho horas post-QT (42,2% granisetron frente al 45% ondansetrón; $p = 0,181$); sin embargo, el ondansetrón obtuvo un índice de respuestas completas superior al del granisetron en el control completo de las náuseas en los mismos períodos de tiempo estudiados (48,5% frente al 44%; $p = 0,034$ veinticuatro horas post-QT; 31% frente al 26,7%; $p = 0,021$ cuarenta y ocho horas post-QT). El análisis estadístico no demostró diferencias significativas debidas a la posible influencia causada por el porcentaje de respuestas obtenido entre el primer y el segundo ciclo de QT ($p > 0,05$). Los efectos adversos fueron mínimos, con una incidencia más alta de alteraciones visuales para el ondansetrón (6,3% frente al 0,4%; $p = 0,001$). Otros estudios realizados con QT moderadamente emetógena están incluidos en la tabla 7 (101, 102).

En todos ellos los diferentes antiserotonínicos resultaron tener una eficacia similar para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por diferentes regímenes de quimioterapia. La experiencia de uso de la que se dispone con el granisetron, ondansetrón y recientemente con el dolasetron es superior a la del tropisetron. No obstante, estudios no reflejados en la tabla 7 demuestran una eficacia similar entre el ondansetrón y el tropisetron (103, 104) en terapias con o sin cisplatino.

Selección de la dosis del antagonista 5-HT₃

Varios estudios han demostrado que una dosis única i.v. de ondansetrón (8-32 mg) es igual de efectiva que el régimen inicialmente propuesto (0,15 mg/kg $\times$ tres dosis u 8 mg seguido de una infusión continua de 1 mg/h durante veinticuatro horas) en pacientes que reciben altas dosis de cisplatino (105-107). Hesketh et al (107) propusieron un ajuste de la dosis de ondansetrón ligado al potencial emetógeno del régimen de QT. Determinados estudios han constatado la eficacia de una única do-

sis intravenosa de 8 mg de ondansetrón (86, 106); sin embargo, algún otro (108) manifiesta la superioridad de la dosis de 32 mg de ondansetrón frente a la de 8 mg en la prevención de la emesis aguda inducida por cisplatino. Roila et al (88) demostraron la equivalencia de 3 mg de granisetron y 8 mg de ondansetrón, ambos asociados a la dexametasona, en pacientes tratados con cisplatino.

Como conclusión de todo ello, y a pesar de que la dosis y el régimen terapéutico todavía no están claramente establecidos (7), una dosis única de 8 mg i.v. parece ser la más recomendada para pacientes que reciban regímenes de QT de nivel emetógeno 3-5 (15, 16). La mayoría de referencias que sugieren la dosis de 8 mg como la más adecuada están basadas en pacientes que han recibido dosis de cisplatino de 75 mg/m² por término medio. Cuando la dosis de cisplatino exceda de 100 mg/m² los pacientes podrían beneficiarse de dosis más altas de ondansetrón (16, 108). En pacientes pediátricos la dosis de 0,15 mg/kg parece la más adecuada, aunque dosis más bajas podrían ser también efectivas (16).

En cuanto al granisetron, los resultados obtenidos por Navari (90) en los que la dosis única i.v. de 0,01 mg/kg resultó igual de efectiva que la de 0,04 mg/kg, han sido posteriormente confirmados en otros estudios (109, 110). Es por ello que la dosis de 0,01 mg/kg o 1 mg es la recomendada en adultos según la FDA. Sin embargo, en Europa la dosis utilizada de granisetron sigue siendo la de 0,04 mg/kg (aproximadamente 3 mg para un paciente de 75 kg).

Para el caso del dolasetron una dosis única de 1,8 mg/kg por vía i.v. parece ser la recomendada tanto en términos de eficacia como de seguridad (95, 96). Existen pocos trabajos que comparen distintas dosis de tropisetron; sin embargo, a pesar de que el grado de evidencia es menor que con el resto de antiserotonínicos, una dosis única de 5 mg parece ser la recomendada (30). En conclusión, hay que emplear la dosis más baja de antiserotonínico con la que se logre la máxima eficacia. Cuando los receptores 5-HT₃ se saturan la utilización de dosis más altas no parece incrementar la eficacia de estos fármacos (30).

Comparación entre la vía oral y la intravenosa

Algunos artículos de revisión han indicado que las dosis orales de antiserotonínicos pueden ser tan efectivas como las intravenosas (6, 111) para la prevención de la emesis asociada a QT altamente emetizante, con la correspondiente reducción del coste del tratamiento; sin embargo, apenas existen ensayos comparativos directos entre la vía oral y la intravenosa. La mayoría de autores que postulan la misma eficacia para ambas vías de administración se basan en comparaciones indirectas a través de estudios retrospectivos (111).

Los antagonistas 5-HT₃ presentan una excelente absorción por vía oral, con una biodisponibilidad del 50-80% (30). Además, la terapia oral puede tener una ventaja sobre la parenteral en el hecho de que las formula-

ciones orales pueden actuar localmente sobre los receptores serotoninérgicos del tracto gastrointestinal. La terapia oral es preferida por la mayoría de los pacientes y suele ser más económica que la intravenosa (16). Se han publicado varios estudios de intervalo de dosis de granisetron por vía oral (112-114). La dosis óptima parece ser la de 1 mg dos veces al día o 2 mg en dosis única. La eficacia de la combinación dexametasona-granisetron oral también ha sido puesta de manifiesto en distintas referencias (115-117). Estudios comparativos entre granisetron oral y antieméticos clásicos como la metoclopramida a dosis altas o la proclorperazina en el control de la emesis aguda demuestran una efectividad comparable a la de la metoclopramida y superior a la de la proclorperazina (115, 116).

La eficacia y seguridad de un régimen antiemético oral con respecto a la terapia i.v. ha sido puesta de manifiesto en dos ensayos clínicos aleatorizados, dobleciego y comparativos (118, 119). En ambos casos se comparó granisetron 2 mg oral frente a 32 mg de ondansetrón por vía i.v. En el ensayo de Gralla (118), realizado en 1.054 pacientes que recibieron dosis de cisplatino ≥ 60 mg/m², el granisetron oral demostró una eficacia equivalente al ondansetrón i.v., con un control completo de las náuseas y los vómitos durante las primeras veinticuatro horas del 54,7% para el grupo tratado con granisetron oral frente al 58,3% del grupo tratado con ondansetrón i.v. ($p = 0,263$), sin que tampoco se observaran diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos. El ensayo de Pérez (119) incluyó a 1.085 pacientes que recibieron regímenes de QT basados en ciclofosfamida (500-1.200 mg/m²) o carboplatino (≥ 300 mg/m²) y tampoco demostró diferencia significativa en cuanto a eficacia entre los dos grupos de tratamiento antiemético. Durante las primeras cuarenta y ocho horas el porcentaje de pacientes que no tuvieron ningún vómito fue del 58,7% para el grupo tratado con granisetron oral y del 59,1% para el grupo tratado con ondansetrón i.v. ($p = 0,776$). Ambos fármacos fueron bien tolerados, aunque la incidencia de vértigo y alteraciones visuales fue más alta en el grupo tratado con ondansetrón (9,6% frente al 5,4%; $p = 0,011$, y 4,2% frente al 0,6%; $p < 0,001$, respectivamente). La FDA aprobó el uso del granisetron oral para la profilaxis de la emesis provocada por dosis altas de cisplatino.

Gralla et al (120) en una comunicación preliminar indican que mediante el uso de granisetron oral se puede reducir el coste aproximadamente en un 50%, manteniendo los mismos niveles de eficacia. Existen más referencias que hacen hincapié en la reducción de costes que puede suponer la utilización del granisetron oral (121, 122).

El dolasetron oral también ha demostrado su eficacia en distintos estudios tanto en QT altamente emetógena (cisplatino) como en terapias moderadamente emetógenas (123, 124), e incluso en un estudio se compara su eficacia con un régimen de múltiples dosis de ondansetrón oral (78), sin que se aprecien diferencias de eficacia. El ondansetrón ha demostrado ser activo por vía

oral y combinado con la dexametasona ha evidenciado un grado de eficacia igual o superior al obtenido con regímenes antieméticos clásicos como la combinación de altas dosis de metoclopramida y dexametasona en regímenes de QT que incluyan cisplatino y sobre la proclorperazina en QT moderadamente emetógena (111). La disponibilidad de ensayos aleatorizados que comparen la eficacia del ondansetrón oral con algún antagonista 5-HT₃ por vía i.v. es escasa. Podemos destacar el estudio realizado por Spector (125) en el que se compara 24 mg de ondansetrón por vía oral frente a 0,01 mg/kg de granisetron i.v. en pacientes tratados con dosis de cisplatino entre 50 y 75 mg/m², y el estudio de Krzakowski (126) donde se compara al ondansetrón oral (24 mg) frente al ondansetrón i.v. (8 mg), ambos con dexametasona, en pacientes tratados con cisplatino (≥ 50 mg/m²). La dosis única de ondansetrón oral fue en ambos casos al menos tan efectiva como las dosis intravenosas de granisetron y ondansetrón. La dosis de 24 mg por vía oral parece ser más efectiva que la de 16 mg (8 mg $\times$ dos dosis) y al menos tan efectiva como la de 32 mg (127). La FDA aprobó la dosis única de 24 mg de ondansetrón por vía oral para QT altamente emetógena en octubre de 1999.

Pediatría

La efectividad de los antagonistas de la serotonina en pacientes pediátricos ha sido demostrada en varios ensayos clínicos (128-133); sin embargo, todavía existen dudas en cuanto a la dosis a administrar de cada uno de ellos. Las dosis empleadas suelen ser las mismas que se utilizan en los pacientes adultos, es decir, 0,15 mg/kg para el ondansetrón y 0,01 mg/kg para el granisetron (30). En España las dosis aprobadas son de 5 mg/m² antes de la QT, seguido de 4 mg a las doce horas, pudiendo continuar con 4 mg/doce horas durante cinco días para el ondansetrón, de 0,04 mg/kg (máximo: 3 mg) para el granisetron en dosis única y de 0,2 mg/kg (máximo: 5 mg) en dosis única para el tropisetron, pudiendo utilizar la vía oral durante cinco días post-QT. La ausencia de reacciones extrapiramidales y, en general, el buen perfil de efectos secundarios ha hecho que los antagonistas de la serotonina sean considerados, junto a los corticoides, fármacos de elección para la población pediátrica. La mayoría de los ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos incluyen series pequeñas de pacientes y su diseño es de menor rigor que el que hemos visto en la población adulta.

El ondansetrón fue comparado con la combinación de metoclopramida y dexametasona en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 30 pacientes pediátricos entre uno y quince años de edad que recibieron agentes quimioterápicos de moderado poder emetógeno (133). El ondansetrón fue administrado a las dosis de 3-8 mg/m² por vía i.v. antes de la QT, seguido de la misma dosis oral o i.v. cada doce horas durante tres días. La dosis de la metoclopramida fue de 10 mg/m² (aproximadamente 0,3 mg/kg) antes de la QT y posteriormente

cada seis horas durante al menos tres días. Las diferencias obtenidas en cuanto a respuestas completas (ningún vómito) o mayores (uno a dos vómitos) dentro de las primeras veinticuatro horas post-QT fueron claramente superiores para el grupo tratado con ondansetrón (93% ondansetrón, 33% metoclopramida-dexametasona; $p < 0,001$). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la dosis empleada de metoclopramida en este ensayo es baja si la comparamos con dosis superiores a 1 mg/kg, que han demostrado su eficacia en náuseas y vómitos inducidos por QT (16). Otro estudio más reciente (134) demuestra la mayor eficacia del ondansetrón sobre la combinación de metoclopramida y difenhidramina en pacientes pediátricos. El aumento de la dosis de ondansetrón a 10 mg/m² (máximo: 16 mg) previo a un régimen de QT altamente emetógena no parece incrementar el grado de protección antiemética logrado con la dosis de 5 mg/m² (máximo: 8 mg) (135).

En otro ensayo aleatorizado el granisetron a la dosis de 0,02 mg/kg por vía i.v. demostró su superioridad sobre una combinación de clorpromazina y dexametasona en pacientes pediátricos tratados con ifosfamida durante dos a tres días consecutivos (128). El dolasetron también ha sido usado en la población pediátrica tanto por vía oral como i.v. (129, 130) a dosis que oscilan entre 0,6-2,4 mg/kg, sin que se haya visto una correlación clara en cuanto a efectividad empleando la dosis más alta.

El valor de la adición de la dexametasona a los antagonistas de la serotonina fue contrastado en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y cruzado realizado en 34 pacientes de edades comprendidas entre los tres y dieciocho años en los que se comparaba el efecto de la adición de la dexametasona al ondansetrón (131). El grado de respuesta completa (ningún vómito) fue del 61% para el grupo tratado con ondansetrón-dexametasona frente al 23% del grupo tratado con ondansetrón-placebo, sin que se determinara la significación estadística.

Apenas existen ensayos comparativos entre los distintos antagonistas de la serotonina en pacientes pediátricos. En un estudio reciente (132) se compara la eficacia del ondansetrón y el tropisetron en pacientes pediátricos con tumores sólidos o hematológicos. El ondansetrón demostró ser más eficaz que el tropisetron en el control de las náuseas y los vómitos tanto en aquellos pacientes que recibieron regímenes de QT de leve a moderado poder emetógeno como en los que recibieron, independientemente del grado de emetogenicidad de los citostáticos, regímenes de QT de un solo día.

La clorpromazina y el lorazepam han demostrado también su eficacia en pacientes pediátricos que reciben QT de moderado poder emetógeno (136-138).

Antagonistas 5-HT₃ y emesis retardada

Tradicionalmente se ha definido a la emesis retardada como aquella que se produce veinticuatro horas después de la administración de la QT. Este síndrome fue inicialmente descrito en pacientes que recibían altas dosis

de cisplatino (120 mg/m^2) (139). Este tipo de emesis es también frecuente que se produzca en pacientes tratados con altas dosis de ciclofosfamida, mitomicina C, antraciclinas, carboplatino e incluso con dosis bajas de cisplatino (16, 30, 140-142). La dosis de cisplatino, el control de la emesis aguda, la aparición de emesis retardada en el primer ciclo de QT y el tipo de fármaco citotóxico han demostrado ser factores pronóstico en la aparición de náuseas y vómitos de tipo retardado (21, 142, 143). La mayoría de los pacientes que reciben cisplatino experimentarán emesis de tipo retardado si no se les administra antieméticos de forma profiláctica (60-90%) (21, 30, 139, 142).

Todavía existen dudas acerca de la patofisiología de la emesis retardada y algunos autores postulan que se trata de un fenómeno distinto al de la emesis aguda en el que pueden diferir hasta los neurotransmisores desencadenantes (16, 142). De hecho, los antagonistas de la serotonina no han demostrado la misma efectividad en el control de la emesis retardada que el mostrado para el control de la emesis aguda. Recientes estudios sugieren la posible implicación de la sustancia P y los receptores NK1 en el fenómeno emético retardado (17, 18, 144).

Tras las experiencias de Cubbedu y Wilder-Smith (19, 20), vistas anteriormente, la observación del curso de la emesis en pacientes no sometidos a profilaxis antiemética o tratados con metoclopramida, y a los que se les administra cisplatino a altas dosis (120 mg/m^2), muestra un patrón bifásico, con un período inicial de intensa emesis (dos-doce horas postcisplatino, con un pico máximo sobre las cuatro horas) y con un segundo período emético que suele iniciarse a las dieciséis-dieciocho horas postcisplatino. Durante ambas fases cesa temporalmente la emesis. Este segundo período emético marca, según algunos autores, el inicio de la fase de emesis retardada (16, 142, 145). Para el caso de la ciclofosfamida el inicio de esta fase se sitúa pasadas las primeras veinticuatro horas postadministración, con una duración de veinticuatro-cuarenta y ocho horas. Es por ello que el período comprendido entre las veinticuatro-noventa y seis horas después de la QT (dieciséis-noventa y seis horas para el caso del cisplatino) sea considerado como el período mínimo de tiempo en el que este síndrome debe ser evaluado en los ensayos clínicos y en el que debe instaurarse tratamiento preventivo (142). En base a ello parece razonable iniciar la terapia para la emesis retardada dieciséis-veinticuatro horas después de haber sido administrada la QT (142, 146). Varios fármacos, como los corticoides, la proclorperazina, la metoclopramida o los antagonistas de la serotonina han sido utilizados para el control de este fenómeno emético retardado.

La eficacia de la dexametasona oral sola o asociada a metoclopramida oral en la prevención de la emesis retardada inducida por cisplatino fue confirmada en un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado (21). La combinación de ambos fármacos demostró ser superior a la dexametasona o al placebo solo. Los primeros ensayos con el ondansetrón en el control de la emesis retardada inducida por cisplatino no obtuvieron el mis-

mo éxito que el conseguido en el control de la emesis aguda, aunque muchos de ellos no estaban diseñados específicamente para valorar este fenómeno (142). En algunos estudios el ondansetrón no ha demostrado ser superior a la metoclopramida o incluso al placebo en la prevención de las náuseas y vómitos retardados inducidos por cisplatino (22, 23). Navari et al (147) demostraron la superioridad del ondansetrón oral frente al placebo en la prevención de la emesis retardada por cisplatino, en especial durante los días dos y tres post-QT. La adición de la dexametasona a los antagonistas 5-HT₃ aumenta el efecto antiemético de éstos en el control de la emesis retardada causada por el cisplatino (68, 148, 149).

The Italian Group for Antiemetic Research (150) comparó la eficacia y seguridad del ondansetrón oral frente a metoclopramida oral, ambos combinados con dexametasona intramuscular, en el control de la emesis retardada, en 322 pacientes que habían recibido dosis de cisplatino $\geq 50 \text{ mg/m}^2$. Todos los pacientes recibieron el mismo régimen profiláctico endovenoso: 8 mg ondansetrón y 20 mg de dexametasona. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la protección completa de náuseas y vómitos retardados ($p > 0,05$). En los pacientes que presentaron vómitos durante las primeras veinticuatro horas el ondansetrón se mostró superior a la metoclopramida en el control completo de los vómitos retardados (28,6% frente al 8,8%; $p < 0,008$). Por el contrario, el estreñimiento y la pirosis ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con ondansetrón oral (18,4% frente al 8,1%; $p < 0,008$, y 8,9% frente al 3,1%; $p < 0,035$, respectivamente). En un estudio anterior, Gebbia (151) tampoco había puesto de manifiesto la superioridad de la combinación granisetron oral-metilprednisolona intramuscular sobre la de metoclopramida oral-metilprednisolona intramuscular en la prevención de la emesis retardada inducida por dosis altas de cisplatino ($\geq 80 \text{ mg/m}^2$). La combinación de metoclopramida oral más metilprednisolona fue significativamente más efectiva que el granisetron oral en la obtención de respuestas completas tanto frente al vómito (53% frente al 33%; $p = 0,012$) como frente a las náuseas (61% frente al 45%; $p < 0,038$).

Actualmente la combinación de dexametasona-metoclopramida o dexametasona antagonista de la serotonina representa el tratamiento de elección para el control de la emesis retardada causada por cisplatino (16, 30, 142). No obstante, la aparición de ensayos clínicos aleatorizados que indican que el antiserotonínico no aporta ningún beneficio adicional a la dexametasona (152-154) invita a futuras investigaciones, sin olvidar, por supuesto, que un buen control de la emesis aguda es el mejor tratamiento para evitar la aparición de la emesis retardada (21, 143, 155).

Para QT moderadamente emetógena (ciclofosfamida $500\text{-}750 \text{ mg/m}^2$, adriamicina $> 40 \text{ mg/m}^2$ sola o $> 25 \text{ mg/m}^2$ en asociación, epirrubicina $> 75 \text{ mg/m}^2$ sola o $> 50 \text{ mg/m}^2$ en asociación y el carboplatino $> 300 \text{ mg/m}^2$) la incidencia de emesis retardada, sin realizar profilaxis antiemética, puede llegar a alcanzar al 30-70% de los pacientes (142,

156, 157). Al igual que ocurre con el cisplatino, el control de la emesis retardada ha sido considerado como un parámetro secundario en la mayoría de ensayos clínicos realizados con fármacos moderadamente emetógenos.

En regímenes de QT moderadamente emetógena el estudio de Kaizer et al (156) demostró la eficacia de la terapia de mantenimiento con ondansetrón oral post-QT (días dos a cinco) sobre el placebo (días dos a cinco) en pacientes tratados con la misma dosis de ondansetrón i.v. antes de la QT. La superioridad de la dexametasona sobre el placebo como terapia oral de mantenimiento en pacientes tratados con ciclofosfamida fue puesta de manifiesto por Koo (157). La dexametasona por vía intramuscular no ha demostrado ninguna ventaja sobre la vía oral (30).

La eficacia del granisetron oral frente al placebo en el control de la emesis retardada inducida por la ciclofosfamida también ha sido referenciada (158). En este estudio el granisetron se administró los días uno y dos post-QT. Cuando el ondansetrón ha sido comparado con la dexametasona, en pacientes que reciben QT moderadamente emetógena, la dexametasona ha demostrado una similar eficacia a la del ondansetrón en el control de la emesis retardada (88% frente al 82 % de respuestas completas o mayores; $p = 0,241$) y una mayor protección que el ondansetrón (87% frente al 72%; $p = 0,003$) frente a las náuseas originadas entre los días dos a cinco post-QT (159).

La asociación de la dexametasona al antiserotonínico, al igual que ocurría en la emesis aguda, incrementa notablemente la eficacia del tratamiento (71); sin embargo, la asociación no parece demostrar un beneficio adicional sobre la utilización de dexametasona sola (160). En esta última referencia la adición de un antagonista de la serotonina por vía oral a la dexametasona durante los días dos a siete post-QT únicamente redujo la severidad de las náuseas, sin que se observaran diferencias en el control completo de la emesis retardada (47% para la asociación frente al 41% para la dexametasona; $p = 0,24$).

Cuando se administran regímenes de quimioterapia con fármacos de moderado poder emetógeno como la ciclofosfamida o el carboplatino, algún estudio de revisión indica la superioridad de algunos 5-HT₃ (especialmente el ondansetrón) sobre la metoclopramida en la prevención de las náuseas y los vómitos retardados (161). Actualmente no existe evidencia suficiente que indique la superioridad de un régimen de tratamiento sobre otro, por lo que las recomendaciones en QT moderadamente emetógena incluyen desde un corticosteroide sólo hasta su asociación con la metoclopramida, proclorperazina o un antagonista serotoninico (16, 30, 142). En este caso tampoco debemos olvidar la importancia del control de la emesis aguda como uno de los factores determinantes en la aparición del fenómeno emético retardado (67, 142, 162).

TERAPIA ANTIEMÉTICA. RECOMENDACIONES ACTUALES

La terapia antiemética debería seleccionarse de acuerdo a las características del paciente y del régimen qui-

mieterápico. En poliquimioterapia se debe considerar las características de los más emetógenos para ajustar adecuadamente el tratamiento. En este punto podría tener utilidad el algoritmo publicado por Hesketh (15) (tabla 3). El potencial emético del régimen de QT es el factor primordial a considerar para decidir la utilización o no de un tratamiento antiemético profiláctico. La profilaxis antiemética parece totalmente justificada a partir de regímenes de QT con nivel emetógeno 2 (15, 16) y debe ajustarse a la intensidad de la emesis esperada. En pautas altamente emetógenas se hace necesaria la asociación de varios fármacos. La duración del tratamiento debe ir condicionada al curso espontáneo de la emesis, de forma que el régimen antiemético debe controlar tanto la emesis de corto intervalo de latencia y duración como la de aparición tardía y duración más prolongada inducida por citostáticos como la ciclofosfamida (16).

La evidencia de que la práctica médica basada en decisiones individuales disminuye la calidad asistencial ha propiciado el impulso de las guías de práctica clínica (GPC) por parte de asociaciones profesionales y administraciones sanitarias. Las GPC son documentos que recogen recomendaciones asistenciales en una secuencia ordenada de conductas basadas en la evidencia contenida en la literatura sobre el tema. Elaborar una GPC implica realizar una correcta evaluación de la evidencia científica. Hoy día se tiene fácil acceso a la información científica más reciente disponible en revistas especializadas o bases de datos. La calidad de los artículos, el grado de evidencia científica y el peso de las recomendaciones se pueden valorar según niveles.

Actualmente se dispone de tres GPC recientemente publicadas en torno al uso de los antieméticos en QT (16, 30, 163). La tabla 8 recoge el nivel y el grado de evidencia en el que están basadas las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (1999) y de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (1999). Las recomendaciones de Fauser (163) se basan en los mismos niveles de evidencia y grados de recomendación que los de la ASCO. A continuación, y a modo de resumen, se mencionan las recomendaciones actuales sobre el tema basadas en las GPC anteriormente citadas y en determinados consensos de expertos (142, 164-167).

Emesis aguda

- Los pacientes adultos o pediátricos que reciban citostáticos o combinaciones de nivel emetógeno 2, también denominadas de riesgo emetógeno intermedio (15, 30), pueden recibir dexametasona o metilprednisolona para la profilaxis de náuseas y vómitos (16). Grado de recomendación B-D, b; nivel de evidencia III, IV y consenso de expertos. La proclorperazina es también una opción para los adultos (d). A dosis equivalentes los corticoides se consideran igualmente efectivos y pueden ser intercambiables. Grado C, nivel de evidencia IV

Tabla 8. Niveles de evidencia y grados de recomendación (16, 30)**ASCO (1999)**

- I: evidencia obtenida a partir de metaanálisis de múltiples estudios controlados y correctamente diseñados. Los ensayos aleatorizados presentan poco riesgo de error tanto para falsos positivos (alfa) como para falsos negativos (beta) (elevada potencia).
- II: evidencia obtenida al menos por un estudio experimental correctamente diseñado. La aleatorización de los ensayos presenta riesgo elevado de error alfa o beta (baja potencia).
- III: evidencia obtenida a partir de estudios correctamente diseñados, casi experimentales, tales como: estudios controlados no aleatorizados, estudios sin grupo control, estudios pre y post, estudios de cohorte, series experimentales, o series caso-control apareadas.
- IV: evidencia obtenida de estudios no experimentales correctamente diseñados tales como estudios comparativos, correlaciones descriptivas y estudios de casos.
- V: evidencia obtenida a partir de casos clínicos y muestras clínicas.

Grado de recomendación

- A: existe evidencia probada por algún trabajo de tipo I o hallazgos consistentes procedentes de múltiples estudios de tipo II, III y IV.
- B: existe evidencia de tipo II, III y IV y los hallazgos son generalmente consistentes.
- C: existe evidencia de tipo II, III y IV, pero los hallazgos son inconsistentes.
- D: existe poca o nula evidencia empírica sistemática.

ASHP (1999)**Grado de recomendación**

- a: elevada evidencia basada en la investigación (múltiples estudios de alta calidad).
- b: moderada evidencia basada en la investigación (un estudio de alta calidad científica o múltiples de calidad adecuada).
- c: limitada evidencia basada en la investigación (al menos un estudio de calidad adecuada publicado en una revista médica de reconocido prestigio).
- d: la información disponibles no cumple los criterios de inclusión de la evidencia basada en la investigación.

y consenso de expertos (30). Una dosis única de corticoide parece ser la recomendada. Grado B (II).

- Los pacientes adultos o pediátricos que reciban citostáticos o combinaciones de nivel emetógeno 3-5, también denominadas de alto riesgo, con o sin cisplatino (15, 30) deberían recibir una combinación de un corticosteroide y un antagonista 5-HT₃ (16). Grado de recomendación A (I) para el cisplatino y A-B (I, II, III y consenso de expertos) para el resto (30). El grado de recomendación para pacientes pediátricos es c (16). A dosis equivalentes los antagonistas 5-HT₃ se consideran intercambiables y deben ser utilizados en ba-

se a criterios propios de conveniencia, disponibilidad y coste. Grado A (I), a (16, 30). La dosis única de antagonista 5-HT₃ es igualmente efectiva y la recomendada en base a criterios de coste y comodidad. Grado A (I) (30).

- Para los antagonistas de la serotonina la vía oral ha demostrado un grado de eficacia y seguridad equivalente a la vía intravenosa. Grado de recomendación A (I), b (adultos), c (pediatría). La decisión de qué forma farmacéutica debe usarse debe basarse en factores específicos del paciente y en el coste (16).
- Los pacientes sometidos a QT de bajo riesgo emetógeno, nivel 1 (15), no deben recibir de forma rutinaria profilaxis antiemética (16, 30). Grado D (V y consenso de expertos).
- Si el paciente recibe un régimen de QT durante varios días consecutivos se recomienda que reciba el tratamiento profiláctico adecuado a la intensidad de la emesis esperada durante cada día de la QT. Grado B (II, III). La tabla 9 muestra un resumen de las dosis y frecuencias de administración de los antieméticos en la prevención de la emesis aguda (30).

Emesis retardada

- Para los pacientes que reciban cisplatino la combinación de un corticoide con la metoclopramida o con un antagonista 5-HT₃ parece ser la recomendada. Grado A (I), a. El menor coste de la metoclopramida con respecto a los antagonistas 5-HT₃ puede decantar la balanza a su favor (16, 30). Para Kris et al (142) todos los pacientes que reciban cisplatino a dosis > 50 mg/m² deben recibir profilaxis antiemética para evitar la aparición de emesis retardada, siendo el nivel de evidencia científica alto. Las dosis a utilizar serían las siguientes: dexametasona, 8 mg/doce horas durante tres a cuatro días; metoclopramida, 20-40 mg dos a cuatro veces al día durante dos a cuatro días, y para el caso de los antagonistas de la serotonina las que aparecen en la tabla 9 por vía oral y durante dos a tres días (30).
- Para QT altamente emetógenas sin cisplatino o terapias que incluyan fármacos como la ciclofosfamida, antraciclinas o carboplatino se ha sugerido un corticoide solo por vía oral o asociado a la metoclopramida oral o a un antagonista 5-HT₃ también por vía oral. Grado B-D (III-IV), b. Kris (142) propone el empleo de pauta antiemética profiláctica para evitar la emesis retardada cuando ésta sea esperada en más del 30% de los pacientes que vayan a recibir una pauta de QT moderadamente emetógena, aunque el nivel de evidencia científica es todavía bajo. Otros autores proponen realizar profilaxis antiemética o no en función del control antiemético obtenido durante la fase de

Tabla 9. Agentes antieméticos, dosis y frecuencia de administración en emesis aguda [ASCO, 1999 (30)]

Agente antiemético	Intervalo de dosis	Frecuencia de administración	Evidencia (tipo y grado)
Agentes con alto índice terapéutico			
<i>Antagonistas de los receptores de serotonina</i>			
— Dolasetrón	100 mg o 1,8 mg/kg i.v.	Dosis única antes QT	I, A
— Dolasetrón	100 mg v.o.	Dosis única antes QT	II, A
— Granisetrón	1 mg o 0,01 mg/kg i.v.	Dosis única antes QT	I, A
— Granisetrón	2 mg v.o.	Dosis única antes QT	I, A
— Ondansetrón	8 mg o 0,15 mg/kg i.v.	Dosis única antes QT	I, A
— Ondansetrón	La dosis oral varía (12-24 mg/d) (8 mg dosis usualmente en emesis retardada)	Dosis única antes QT (dos o tres veces diarias en emesis retardada)	II, B
— Tropisetron	5 mg i.v.	Dosis única antes QT	III, B
— Tropisetron	5 mg v.o.	Dosis única antes QT	III, B
<i>Corticoides</i>			
— Dexametasona	20 mg i.v.	Dosis única antes QT	II, B
— Metilprednisolona	40 a 125 mg	Dosis única antes QT	V, D
Agentes con bajo índice terapéutico			
<i>Antagonistas de los receptores de dopamina</i>			
— Metoclopramida	2 mg/kg a 3 mg/kg i.v.	Antes de la QT y 2 horas después de la QT	I, A
— Metoclopramida	20 mg a 0,5 mg/kg v.o. para emesis retardada	Dos a cuatro veces al día para emesis retardada	IV, D
— Proclorperazina	10 a 30 mg i.v.	Cada 3 a 4 horas	II, B
— Proclorperazina	10 a 20 mg v.o.	Cada 3 a 4 horas	III-IV, C

emesis aguda (162). Las dosis a utilizar podrían ser las siguientes: dexametasona 8 mg/doce horas durante dos o tres días, metoclopramida 20-40 mg dos a cuatro veces al día durante dos o tres días y para el caso de los antagonistas de la serotonina las dosis serían las que aparecen en la tabla 9 por vía oral y durante dos o tres días (30). La tabla 10 muestra una serie de pautas antieméticas empleadas para prevenir la emesis retardada inducida por cisplatino y por fármacos como la ciclofosfamida, adriamicina, epirubicina o carboplatino (142). Tanto las GPC como determinados consensos de expertos parecen coincidir en que la duración de la pauta antiemética se realice durante al menos dos o tres días. En QT moderadamente emetógenas (ciclofosfamida ≥ 500 mg/m²) 8 mg de ondansetrón oral cada doce horas parece ser tan efectivo como 8 mg/ocho horas (168). La asociación de la proclorperazina a la dexametasona también ha sido usada en este tipo de situaciones, pero el grado de evidencia existente es limitado (grado d). La proclorperazina se halla disponible en formas de liberación retardada y también por vía rectal, pero no se encuentra disponible en nuestro país. Recordar en este punto la utilización de la tietilperacina oral o rectal en nuestro país. En pacientes pediátricos la clorpromazina, el lorazepam o

los antagonistas 5-HT₃ pueden ser usados en combinación con los corticoides (grado c) (16).

- Para QT de riesgo intermedio-bajo, niveles 1 y 2 (15), no se aconseja el uso profiláctico rutinario de antieméticos para evitar la emesis retardada. Grado D (V y consenso de expertos).

Situaciones especiales

- *Pediatría*. La combinación de un antagonista de la serotonina y un corticoide se recomienda en pacientes que reciban QT con alto riesgo emetógeno (30, 167).
- *QT de altas dosis*. Se recomienda antagonista de la serotonina asociado a corticoide grado C (II, III). Estas dosis altas de QT a menudo forman parte de programas de trasplante de médula ósea o de *stem-cell* periféricas. En estos casos concurren una serie de circunstancias que pueden influir en el control de la emesis: QT de alto-moderado riesgo emetógeno, generalmente durante varios días consecutivos, y, además, el paciente puede recibir concomitantemente radioterapia, incluida irradiación corporal total. Algunos investigadores sugieren que dosis más altas de las vistas hasta ahora de antagonistas de la serotonina pue-

Tabla 10. Regímenes antieméticos para el control de la emesis retardada [Kris (142)]**Cisplatino**

Inicio: mañana siguiente a la administración del cisplatino.

Duración: tres-cinco días post-QT (aproximadamente setenta y dos-ciento cuarenta y cuatro horas).

- Dexametasona 8 mg p.o./doce horas dos días seguido de 4 mg p.o./doce horas dos días + metoclopramida 0,5 mg/kg p.o./seis horas durante cuatro días.
- Dexametasona 8 mg i.m./doce horas dos días seguido de 4 i.m./doce horas durante un día + metoclopramida 20 mg p.o./seis horas tres días.
- Dexametasona 8 mg i.m./doce horas dos días seguido de 4 mg i.m./doce horas durante un día + ondansetrón 8 mg p.o./doce horas durante tres días.

Ciclofosfamida, adriamicina, epirubicina o carboplatino

Inicio: mañana siguiente a la administración de los cisplatino.

Duración: tres-seis días post-QT (aproximadamente setenta y dos-ciento sesenta y ocho horas).

- Dexametasona 4 mg p.o./doce horas durante cuatro días.
- Ondansetrón 8 mg p.o./doce horas durante cuatro días.
- Dexametasona 8 mg p.o./veinticuatro horas durante seis días.
- Dolasetrón 200 mg p.o./veinticuatro horas durante seis días + dexametasona 8 mg p.o./veinticuatro horas seis días.
- Ondansetrón 8 mg p.o./doce horas durante seis días + dexametasona 8 mg p.o./veinticuatro horas seis días.

p.o.: vía oral. i.m.: vía intramuscular.

den ser más efectivas (30). Estas hipótesis son difíciles de explicar si nos basamos en el concepto de la saturación de los receptores a partir de una determinada dosis de antisero-tonínico (30).

- *Vómitos y náuseas a pesar de haber realizado profilaxis en el ciclo actual o en ciclos de QT previa.* En estos casos conviene reevaluar la historia clínica del paciente y asegurarse de que ha recibido el tratamiento profiláctico más adecuado. Si el paciente no responde a la terapia profiláctica inicial se recomienda añadir un agente de otro grupo farmacológico, incrementar la dosis del agente inicial hasta la dosis máxima o una combinación de las dos alternativas (16). En adulto fármacos como la metoclopramida, el lorazepam, la metilprednisolona, la proclorperazina, la dexametasona, el haloperidol o el dronabinol han demostrado su eficacia en este tipo de situaciones (grado c). En pacientes pediátricos la clorpromazina, el lorazepam o un corticoide han demostrado su utilidad (grado b) (16). Las recomendaciones de la ASCO (30) también consideran la

adición de un ansiolítico al tratamiento inicial, la sustitución del agente inicial por otro e incluso la adición de otro fármaco al régimen inicial.

Consideraciones de coste

Dada la similar eficacia y seguridad demostrada por los antagonistas 5-HT₃, actualmente están apareciendo en la literatura estudios farmacoeconómicos para dilucidar cual de ellos es el más coste-efectivo. Si consideramos que todos ellos presentan una efectividad muy parecida, como así parecen confirmar los ensayos clínicos realizados y las opiniones de varias GPC y consensos de expertos (16, 30, 163, 164), el análisis coste-efectividad puede quedar reducido a un análisis de minimización de costes en el que la comparación se va a centrar en los costes derivados de la utilización de cada alternativa.

La tabla 11 incluye los costes de ondansetrón, granisetron y tropisetron para varias dosis recomendadas por las GPC anteriormente citadas (16, 30, 163) y para otras dosis habitualmente empleadas en la práctica clínica diaria. El dolasetron no aparece, ya que se trata de un medicamento no comercializado en nuestro país. Hay que tener en cuenta que el granisetron sólo se encuentra aprobado por la FDA a la dosis de 0,01 mg/kg y que la dosis utilizada en Europa es la de 0,04 mg/kg (aproximadamente 3 mg para un paciente de 75 kg). Existe un ensayo clínico (88) donde se comparan ambas dosis de granisetron y en el que la eficacia resultó ser equivalente. Si en un futuro próximo la dosis de 0,01 mg/kg es aprobada en nuestro país, el coste del granisetron por vía i.v. disminuiría notablemente. Además, la única presentación disponible de granisetron por vía i.v. en España es la de 3 mg. A las dosis de 8 mg de ondansetrón, 3 mg de granisetron y 5 mg de tropisetron la alternativa más económica corresponde al ondansetrón. En este punto quizá convendría recordar que para dosis de cisplatino >100 mg/m² no está demasiado claro si se debería utilizar una dosis de ondansetrón superior a los 8 mg para considerarla equivalente a las anteriormente citadas de granisetron y tropisetron (16, 108).

En el intervalo de dosis de 8-24 mg el ondansetrón sigue siendo más económico que el granisetron y sola-

Tabla 11. Comparación del coste de los antisero-tonínicos

Antiemético	Coste*	Dosis/día	Coste/día
Ondansetrón 8 mg i.v.	1.391	8-32 mg	1.381-5.564
Ondansetrón 8 mg i.v. or	868	16-24 mg	1.736-2.604
Granisetron 3 mg i.v.	4.271	3 mg	4.271
Granisetron 1 mg or	1.141	2 mg	2.228
Tropisetron 5 mg i.v.	2.422	5 mg	2.422
Tropisetron 5 mg or	1.966	5 mg	1.966

*PVL (precio venta laboratorio) en pesetas (enero 2000). i.v.: vía intravenosa. or: vía oral.

mente a la dosis de 32 mg (cuatro viales) su importe supera al del granisetron. En cuanto a la comparación ondansetrón-tropisetron por vía parenteral, hay que decir que dosis de ondansetrón ≥ 16 mg (dos viales) superan el coste de 5 mg de tropisetron.

La aprobación por parte de la FDA del granisetron y ondansetrón oral para QT altamente emetógena abre una nueva etapa para los estudios farmacoeconómicos. Si estas dosis fueran aprobadas en nuestro país, el coste por día de tratamiento de un paciente tratado con granisetron oral (2 mg) en lugar de la vía intravenosa (3 mg), se vería reducido prácticamente a la mitad. Por el contrario, la dosis de ondansetrón oral de 24 mg sería equivalente en coste a la de 16 mg de ondansetrón parenteral (dos viales), pero superior a la de 8 mg (un vial).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A pesar de los avances producidos en la última década en el control de los vómitos post-QT, hay que tener en cuenta que aproximadamente uno de cada tres pacientes sometidos a QT sigue presentando vómitos en algún momento del tratamiento (40, 69, 169, 170). Existen determinados motivos que deben tenerse en cuenta:

- Los estudios o ensayos clínicos sólo se refieren habitualmente a la denominada emesis aguda, considerando por separado u omitiendo la que se produce en los siguientes días.
- Los estudios o ensayos clínicos sólo recogen usualmente los resultados del primer o segundo ciclo de QT.
- Los estudios o ensayos clínicos con antieméticos se realizan en poblaciones seleccionadas de enfermos, por lo que los resultados no son extrapolables por completo a la población oncológica general, de peor pronóstico en relación a la emesis que la incluida en los estudios. Pacientes con hipercalcemia, con índice de Karnofsky bajo, con exposición previa a la QT o incluidos en programas de QT a altas dosis son frecuentes en la práctica clínica diaria.
- Es conveniente que los ensayos clínicos con antieméticos hagan un seguimiento por separado de las náuseas y los vómitos y que términos como protección total o respuesta completa impliquen la ausencia de náuseas y vómitos conjuntamente.
- El diseño de los ensayos clínicos requiere una buena estratificación para todos aquellos factores de riesgo conocidos: tipo de estímulo emetógeno (citostático utilizado), dosis del agente citostático, pacientes que han recibido QT previa, sexo, etc.

Es necesario llegar a un consenso para obtener una definitiva clasificación emetógena de los citostáticos y de esta manera actualizar las clasificaciones habitualmente usadas. Una evaluación prospectiva de los nuevos quimioterápicos es necesaria para su incorporación a un determinado nivel emetógeno.

La aparición de los antiserotonínicos ha supuesto un avance importante para el tratamiento de la emesis postquimioterapia. Son efectivos y bien tolerados y su uso selectivo basado en recomendaciones puede proporcionar buenos resultados desde el punto de vista coste-eficacia. El empleo de una dosis única previa a la QT, asociado a un corticoide, se considera la terapia estándar para la prevención de las náuseas y los vómitos en QT de moderado-alto poder emetógeno. A dosis equivalentes, los antiserotonínicos disponibles en el mercado se consideran igual de eficaces y seguros y podrán ser intercambiables en base a criterios de disponibilidad y coste. Según las recomendaciones actuales y teniendo en cuenta las presentaciones farmacéuticas disponibles en España, dosis de 8 mg de ondansetrón, 3 mg de granisetron y 5 mg de tropisetron parecen equivalentes, siendo el ondansetrón la alternativa más económica. Las dosis orales parecen ser igualmente efectivas que las parenterales.

Debemos ser cautos a la hora de interpretar los resultados de los estudios farmacoeconómicos publicados, ya que existe una amplia variación en cuanto a los costes de adquisición. Muchas veces el precio pagado por el hospital es menor al coste oficial de adquisición. Además deberemos tener en cuenta que el coste del tratamiento puede variar en función de la dosis y vía de administración (oral-parenteral) del antiserotonínico. La elección de uno u otro dependerá en muchos casos de factores propios de cada hospital.

La decisión de qué antiemético es el más coste-efectivo sólo podrá ser claramente tomada cuando se hayan establecido definitivamente las dosis óptimas de cada uno de ellos. Para ello se requieren más estudios que comparen diferentes dosis, regímenes y vías de administración (oral-parenteral) de los diferentes antagonistas 5-HT₃. Tampoco debemos ignorar en la toma de decisiones las propias preferencias de los pacientes (dosis oral frente a intravenosa, múltiples dosis intravenosas frente a dosis única) que pueden incidir en una mejor calidad de vida.

Aunque los nuevos tratamientos antieméticos con antagonistas 5-HT₃ han demostrado su capacidad para disminuir la emesis postquimioterapia en un porcentaje significativo de pacientes, es importante resaltar que este efecto secundario sigue sin estar resuelto de manera completa. La investigación en este área debe centrarse en la búsqueda de agentes más efectivos que logren evitar por completo, en la totalidad de los casos y durante todos los ciclos de quimioterapia, el fenómeno emético que contribuye a disminuir la calidad de vida de estos pacientes.

Dada la baja eficacia de los antagonistas 5-HT₃ en la emesis retardada, es probable que otros mecanismos, receptores y neurotransmisores puedan estar implicados. Actualmente están siendo investigados determinados neuropéptidos como la sustancia P (neuroquinina) por su posible implicación en la respuesta emética. La sustancia P ejerce su efecto uniéndose a un neuroreceptor específico denominado neurquinina 1 (NK1). Los

primeros estudios con antagonistas NK1 en terapias con cisplatino parecen ofrecer resultados alentadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosell R. Tratamiento con metoclopramida de la emesis inducida por quimioterapia antineoplásica. Madrid: Jarpay Editores; 1991;1-196.
- Fishman ML, Thirwell MP, Daly DS, Mallory Weissstear: a complication of cancer chemotherapy. *Cancer* 1983;52:2031-2.
- Martín M, Díaz-Rubio E, Sangro B, Marote R. Laparotomic eventration or colonic prolapse after chemotherapeutic-induced emesis. *J Surg Oncol* 1988;37:204-6.
- Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. Definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer* 1989;64:1117-22.
- Miner WD, Sanger GJ, Turner DH. Evidence that 5-hydroxytryptamine-3 receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis. *Br J Cancer* 1987;56:159-62.
- Pérez EA. A risk-benefit assessment of serotonin 5-HT₃ receptor antagonists in antineoplastic therapy-induced emesis. *Drug Safety* 1998;18:43-56.
- Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonist for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998;55:173-89.
- Gyermek L. 5-HT₃ receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. *J Clin Pharmacol* 1995;35:845-55.
- Van Wijngaarden I, Tulp MThM, Soudijn W. The concept of selectivity in 5-HT receptor research. *Eur J Pharm Mol Pharmacol* 1990;188:301-12.
- Laszlo J. Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982;9:3-9.
- Strum SB, McDermed JE, Pileggi J, Riech LP, Whitaker H. Intravenous metoclopramide: prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 1984;53:1432-9.
- Craig JB, Powell BL. Review: The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987;293:34-44.
- Lindley CM, Bernard S, Fields SM. Incidence and duration of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the outpatient oncology population. *J Clin Oncol* 1989;7:1142-9.
- Aapro MS. Methodological issues in antiemetic studies. *Invest New Drugs* 1993;11:243-53.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:729-64.
- Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1999;340:190-5.
- Hesketh PJ, Gralla RJ, Webb RT, Ueno W, DelPrete S, Bachinsky ME, et al. Randomized phase II study of the neurokinin 1 receptor antagonist CJ-11,974 in the control of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1999;17:338-43.
- Cubbedu LX, Hoffmann IS. Participation of serotonin on early and delayed emesis induced by initial and subsequent cycles of cisplatin based chemotherapy: effects of antiemetics. *J Clin Pharmacol* 1993;33:691-7.
- Wilder-Smith OH, Borgeat A, Chappuis P, Fathi M, Forni M. Urinary serotonin metabolite excretion during cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1993;72:2239-41.
- Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirincione C, Groshen S, et al. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7:108-14.
- Gándara DR, Harvey WH, Monaghan GG, Pérez EA, Stokes C, Bryson JC, et al. The delayed-emesis syndrome from cisplatin: phase III evaluation of ondansetron versus placebo. *Semin Oncol* 1992;19(4 Supl 10):67-71.
- De Mulder PHM, Seynaeve C. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Intern Med* 1990;113:834-40.
- Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R. Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion (letter). *N Engl J Med* 1983;309:796.
- Triozi PL, Laszlo J. Optimum management of nausea and vomiting in cancer chemotherapy. *Drugs* 1987;34:136-49.
- Tonato M, Roila F. Methodology of antiemetic trials. *Ann Oncol* 1991;2:107-14.
- Guillem V, Aranda E, Carratón A, Rifá J, López-López R, Cruz JJ, et al. Previous history of emesis during pregnancy (EDP) and motion sickness (MS) as risk factors for chemotherapy-induced emesis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:590a (abstract 2280).
- Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs of managing chemotherapy induced emesis. *Drugs* 1983;25(Suppl 1):35-51.
- Alba E, Bastus R, Castro I, Ojeda B, de Andrés L. Metoclopramida más difenhidramina frente a clorpromazina en los vómitos inducidos por cisplatino. Estudio aleatorio, cruzado y a doble ciego. *Medicina Clínica* 1987;89:410-2.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
- Einhorn L. Nabilone: an effective antiemetic agent in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1982;9:55-61.

32. Sallan SE, Cronin C, Zellen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Eng J Med* 1980;302:135-8.
33. Niiranen A, Mattson K. Antiemetic efficacy of nabilone and dexamethasone: a randomized study of patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1987;10:325-9.
34. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Golberg NH, Seipp CA, Barofsky I, et al. A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 1981;47:1746-51.
35. Cunningham D, Forrest GJ, Soukop M, Gilchrist NL, Calder IT, McArdle CS. Nabilone and prochlorperazine: a useful combination for emesis induced by cytotoxic drugs. *Br Med J* 1985;291:864-5.
36. Cassileth PA, Lusk EJ, Torri S, DiNubile N, Gerson SL. Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1983;143:1347-9.
37. D'Olimpio JT, Camacho F, Chandra P, Lesser M, Maldonado M, Wollner D, et al. Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone *versus* placebo in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a randomised double-blind controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1985;3:1133-5.
38. Chiara S, Campora E, Lionetto R, Bruzzi P, Rosso R. Methylprednisolone for the control of CMF-induced emesis. *Am J Clin Oncol* 1987;10:264-7.
39. Roila F, Tonato M, Basurto C, Picciafuoco M, Braccarda S, Donati D, et al. Protection from nausea and vomiting in cisplatin-treated patients: high-dose metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide combined with dexamethasone and diphenhydramine: a study of The Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1989;7:1693-700.
40. Roila F. Control of acute cisplatin-induced emesis over repeat courses of chemotherapy. Italian Group for Antiemetic Research. *Oncology* 1996;53(Supl 1):65-72.
41. 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;16:2937-42.
42. Munstedt K, Muller H, Blauth-Eckmeyer E, Stenger K, Zygmunt M, Vahrson H. Role of dexamethasone dosage in combination with 5-HT₃ antagonists for prophylaxis of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Cancer* 1999;79:637-9.
43. Markman M, Sheidler V, Ettinger DS, Quaskey SA, Mellits ED. Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1984;311:549-52.
44. Goldstein D, Levi JA, Woods RL, Russell J, Morgan J, Kerestes Z. Double-blind randomized crossover trial of dexamethasone and prochlorperazine as antiemetics for cancer chemotherapy. *Oncology* 1989;46:105-8.
45. Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. Clinical efficacy of loracepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1995;18:170-5.
46. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC, Tyson L, Crumpler L, Gralla R. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic, amnesic, and anxiolytic effects. *J Clin Oncol* 1985;3:864-9.
47. 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.
48. Grunberg SM, Gala KV, Lampenfeld M, Jamin D, Johnson K, Cariffe P, et al. 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;2:782-7.
49. Tyson LB, Gralla RJ, Clark RA, Kris MG. Combination antiemetic trials with metoclopramide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983;2:356.
50. Rosell R, Abad-Estève A, Ribas-Mundo M, Moreno I. Evaluation of a combination antiemetic regimen including i.v. high-dose metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine in cisplatin-based chemotherapy regimens. *Cancer Treat Rep* 1985;69:909-10.
51. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Kelsen DP, Reilly LK, et al. 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;55:527-34.
52. Sridhar KS, Donnelly E. Combination antiemetics for cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1988;61:1508-17.
53. Bermúdez J, Boyle EA, Miner WD, Sanger GJ. The antiemetic potential of the 5 hydroxytryptamine 3 receptor antagonist BRL 43694. *Br J Cancer* 1988;58:644-50.
54. Soukop M. Adverse reactions to antinauseants in common use in UK. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1998;17:91-113.
55. Kris MG, Tyson SB, Gralla RJ, Clark RA, Allen JC, Reilly LK. Extrapyramidal reactions with high-dose metoclopramide. *N Eng J Med* 1983;309:433-4.
56. Basurto C, Roila F, Minotti V, del Favero A, Ballatori E, Tonato M. A crossover randomized study of antiemetic efficacy of metoclopramide plus methylprednisolone versus alizapride plus methylprednisolone in patients treated with cisplatin. *Cancer Immunol Immunother* 1986;23(Supl):A4.
57. Joss RA, Galeazzi RL, Bischoff AK, Pirovino M, Ryssel HJ, Brunner KW. The antiemetic activity of high-dose alizapride and high-dose metoclopramide in patients receiving cancer chemotherapy: a prospective randomized double-blind trial. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:619-24.
58. Seng KTH, Tiong CE, Hiang TC. Antiemetic effect of high-dose metoclopramide *vs* alizapride - a randomised crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:282-4.

59. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron plus dexamethasone versus metoclopramide plus dexamethasone plus dyphenhydramine in prevention of cisplatin induced emesis. *Lancet* 1992;340:96-9.
60. Italian Group for Antiemetic Research. Difference in persistence of efficacy of two antiemetics regimens on acute emesis during cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:2396-404.
61. Tsavaris N, Charalambidis G, Ganas N, Pagou M, Karabellis A, Mylonakis N, et al. Ondansetron versus metoclopramide as antiemetic treatment during cisplatin-based chemotherapy. A prospective study with special regard to electrolyte imbalance. *Acta Oncol* 1995;34:243-6.
62. Chiou TJ, Wei CH, Hsieh RK, Fan FS, Liu JH, Chen PM. Comparison of intravenous granisetron with metoclopramide in the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1995;56:23-30.
63. Chevallier B, Cappelaere P, Splinter T, Fabbro M, Wendling JL, Cals L, et al. A double blind multicentre comparison of intravenous dolasetron mesilate and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer* 1997;5:22-30.
64. Bonnetterre J, Chevalier B, Metz R, Fargeot P, Pujade-Lauraine E, Spielman M, et al. A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1063-9.
65. Du Bois A, McKenna CJ, Andersson H, Lahousen M, Kitchener H, Pinter T, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy and safety of ondansetron (GR38032F) plus dexamethasone with metoclopramide plus dexamethasone in the prophylaxis of nausea and emesis induced by carboplatin chemotherapy. *Oncology* 1997;54:7-14.
66. Kris MG, Baltzer L, Pisters KM, Tyson LB. Enhancing the effectiveness of the specific serotonin antagonists. Combination antiemetic therapy with dexamethasone. *Cancer* 1993;72:3436-42.
67. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron on both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for the cancer. *New Engl J Med* 1995;332:1-5.
68. García del Muro X, Vadell C, Pérez Manga G, Bover I, Rifá J, Beltrán M, et al. Randomized double-blind study comparing tropisetron alone and in combination with dexamethasone in the prevention of acute and delayed cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 1998;34:193-5.
69. Hesketh PJ, Harvey WH, Harker WG, Beck TM, Ryan T, Bricker LJ, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1994;12:596-600.
70. Kirchner V, Aapro M, Terrey JP, Alberto P. A double-blind crossover study comparing prophylactic intravenous granisetron alone or in combination with dexamethasone as antiemetic treatment in controlling nausea and vomiting associated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33:1605-10.
71. Lofters WS, Pater JL, Zee B, Dempsey E, Walde D, Moquin JP, et al. Phase III double blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2966-73.
72. Joss RA, Bacchi M, Buser K, Kirchner V, Neuenschwander H, Orth B, et al. Ondansetron plus dexamethasone is superior to ondansetron alone in the prevention of emesis in chemotherapy-naïve and previously treated patients. *Ann Oncol* 1994;5:253-8.
73. Pérez EA. Use of dexamethasone with 5-HT₃-receptor antagonists for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer J Sci Am* 1998;4:72-7.
74. Diehl V, Marty M. Efficacy and safety of antiemetics. *Cancer Treat Rev* 1994;20:379-92.
75. Markham A, Sorkin EM. Ondansetron. An update of its therapeutic use in chemotherapy induced and postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 1993;45:931-52.
76. Janknegt R, Meijler WJ, Sleijfer DTh, Brouwers JRB. 5-HT₃ receptor antagonists for cytostatic therapy-associated nausea and vomiting. Drug selection by means of the SOJA method. *EHP* 1999;5 (Supl 2): 64-74.
77. Conroy T, Cappelaere P, Fabbro M, Fauser M, Splinter TAW, Spielmann M, et al. Acute antiemetic efficacy and safety of dolasetron mesylate, a 5-HT₃ antagonist, in cancer patients treated with cisplatin. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1994;17:97-102.
78. Fauser AA, Duclos B, Chemaissani A, Del Favero A, Cognetti F, Díaz-Rubio E, et al. Therapeutic equivalence of single oral doses of dolasetron mesylate and multiple doses of ondansetron for the prevention of emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996;32:1523-9.
79. Plosker GL, Goa KL. Granisetron: a review of its pharmacological properties and therapeutic use as an antiemetic. *Drugs* 1991;42:805-24.
80. Balfour JA, Goa KL. Dolasetron: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of nausea and vomiting induced by chemotherapy, radiotherapy or surgery. *Drugs* 1997;54:273-98.
81. Lee CR, Plosker GL, McTavish D. Tropisetron: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as an antiemetic. *Drugs* 1993;46:925-43.
82. De Bruijn KM. Tropisetron: a review of the clinical experience. *Drugs* 1992;43(Supl 3):11-22.
83. Pérez EA, Lembersky B, Kaywin P, et al. Intravenous granisetron vs ondansetron in the prevention of cyclophosphamide-doxorubicin induced emesis in breast cancer patients: a double blind crossover study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:543 (abstract 1764).
84. Pérez EA, Chawla SP, Kaywin P, et al. Efficacy and safety of oral granisetron vs i.v. ondansetron in pre-

- vention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:43a (abstract 149).
85. Kataja V, De Bruijn KM. Hypersensitivity reactions associated with 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists: a class effect. *Lancet* 1996;347:584-5.
86. Ruff P, Paska W, Goedhals L, Poullart P, Riviere A, Vorobiof D, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicentre double-blind, randomised, parallel-group study. *Oncology* 1994;51:113-8.
87. Gebbia V, Cannata G, Testa A, Curto G, Valenza R, Cipolla C, et al. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a prospective randomized trial. *Cancer* 1994;74:1945-52.
88. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol* 1995;6:805-10.
89. Cooper S, Georgiou V. The impact of cytotoxic chemotherapy-perspectives from patients, specialists and nurses. *Eur J Cancer* 1992;28(Supl 1):36-8.
90. Navari R, Gándara D, Hesketh P, Hall S, Mailliard J, Ritter H, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1995;13:1242-8.
91. Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M, Strocchi, Pannuti F. Granisetron vs ondansetron in the prevention of cisplatin-induced emesis: an open randomized crossover study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:431 (abstract 1481).
92. Martoni A, Angelelli B, Guaraldi M, Strocchi E, Pannuti F. An open randomised cross over study on granisetron versus ondansetron in the prevention of acute emesis induced by moderate dose cisplatin-containing regimens. *Eur J Cancer* 1996;32:82-5.
93. Mantovani A, Maccio L, Curreli L, Bianchi A, Gebbia V, Testa A. Comparison of the effectiveness of three 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy (high-dose cisplatin) for the treatment of primary head and neck cancer. *Proc Soc Am Clin Oncol* 1994;13:428 (abstract 1468).
94. Mantovani G, Maccio A, Bianchi A, Curreli L, Ghiani M, Proto E, et al. Comparison of Granisetron, Ondansetron and Tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: A randomized controlled trial. *Cancer* 1996;77:941-8.
95. Hesketh P, Navari R, Grote T, Gralla R, Hainsworth J, Kris M, et al. Double-blind randomised comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2242-9.
96. Audhuy B, Cappelaere P, Martin M, Cervantes A, Fabbro M, Riviere A, et al. A double blind, randomised comparison of the antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer* 1996;32:807-13.
97. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, Flander MK, Teerenhovi L. 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy-a randomised study. *Eur J Cancer* 1993;29:1669-72.
98. Bonnetterre J, Hecquet B. Granisetron (IV) with ondansetron (IV plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately-emetogenic chemotherapy. A cross-over study. *Bull Cancer* 1995;82:1038-43.
99. Stewart A, McQuade B, Cronje JD, Goedhals L, Gudgeon A, Corette L, et al. Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cyclophosphamide-induced emesis in out-patients: a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised, parallel group study. Emesis Study Group for Ondansetron and Granisetron in Breast Cancer Patients. *Oncology* 1995;52:202-10.
100. Pérez EA, Lembersky B, Kaywin P, Kalman L, Yocom K, Friedman C. Comparable safety and antiemetic efficacy of a brief (30-second bolus) intravenous granisetron infusion and a standard (15-minute) intravenous ondansetron infusion in breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer J Sci Am* 1998;4:52-8.
101. Park JO, Rha SY, Yoo NC, Kim JH, Roh JK, Min JS, et al. A comparative study of intravenous granisetron versus intravenous and oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1997;20:569-72.
102. Noble A, Bremer K, Goedhals L, Cupissol D, Dilly SG. A double-blind, randomised, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: Assessment of efficacy, safety and patient preference. *Eur J Cancer* 1994;30:1083-8.
103. Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, Vergnenegre A, Carles P, Loria-Kanza Y, et al. Is Navoban (tropisetron) as effective as Zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? The French Navoban Study Group. *Anticancer Drugs* 1995;6(Supl 1):15-21.
104. Campora E, Simoni C, Rosso R. Tropisetron versus ondansetron in the prevention and control of emesis in patients undergoing chemotherapy with FAC/FEC for metastatic or surgically treated breast carcinoma. *Minerva Med* 1994;85(1-2):25-31.
105. Seynaeve C, Schuller J, Buser K, Porteder H, Van Belle S, Sevelde P, et al. Comparison of the antiemetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. Ondansetron Study Group. *Br J Cancer* 1992;66:192-7.
106. Pectasides D, Mylonakis A, Varthalitis J, Kostopoulou M, Constantinou A, Papazachariou K, et al. Comparison of two different doses of ondansetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *Oncology* 1997;54:1-6.
107. Hesketh PJ, Beck T, Uhlenhopp M, Kris MG, Hainsworth JD, Harker WG, et al. Adjusting the do-

- se of intravenous ondansetron plus dexamethasone to the emetogenic potential of the chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1995;13:2117-22.
108. Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S, Navari RM, Pendergrass K, Lester EP, et al. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1992;10:1969-75.
 109. Pérez EA, Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, Grunberg SM, Palmer RH, et al. Efficacy and safety of different doses of granisetron for the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *Support Care Cancer* 1997; 5:31-7.
 110. Martoni A, Piana E, Stocchi E, Angelelli B, Guaraldi M, Zamagni C, et al. Comparative crossover trial of two intravenous doses of granisetron (1 mg vs 3 mg) + dexamethasone in the prevention of acute cis-platinum-induced emesis. *Anticancer Res* 1998; 18:2799-803.
 111. Pérez EA. Comparative efficacy of oral and intravenous granisetron for the prevention of acute chemotherapy-induced emesis. *Clin Ther* 1996;18:578-90.
 112. Ettinger DS, Eisenberg PD, Fitts D, Friedman C, Wilson-Lynch K, Yocom K. A double blind comparison of the efficacy of two dose regimens of oral granisetron in preventing acute emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 1996;78:144-51.
 113. Bleiberg HH, Spielmann M, Falkson G, Romain D. Antiemetic treatment with oral granisetron in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a dose-ranging study. *Clin Ther* 1995;17:38-51.
 114. Maisano R, Adamo V, Settineri N, Pergolizzi S, Scimone A, Altavilla G. Efficacy of two oral dose regimens of granisetron. *Anticancer Res* 1995;15:2287-90.
 115. Heron JF. Single-agent oral granisetron of the prevention of acute cisplatin-induced emesis: a double-blind, randomized comparison with granisetron plus dexamethasone and high-dose metoclopramide plus dexamethasone. *Semin Oncol* 1995;22(Supl 10):24-30.
 116. Hesketh P. Prophylaxis with oral granisetron for acute emesis induced moderately emetogenic chemotherapy. *Semin Oncol* 1995; 22(Supl 10):19-23.
 117. Nolte MJ, Berkery R, Pizzo B, Baltzer L, Grossano D, Lucarelli CD, et al. Assuring the optimal use of serotonin antagonist antiemetics: the process for development and implementation of institutional antiemetic guidelines at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1998;16:771-8.
 118. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, Popovic W, Strupp J, Noy J, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:1568-73.
 119. Pérez EA, Hesketh P, Sandbach J, Reeves J, Chawla S, Markman M, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;16:754-60.
 120. Gralla RJ, Popovic W, Strupp J, Culleton V, Preston A, Friedman C. Can an oral antiemetic regimen be as effective as intravenous treatment against cisplatin: result of a 1,054 patients randomized study of oral granisetron vs IV ondansetron. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:52a (abstract 178).
 121. Martin JK, Senecal FM, Baker TM, Brantley DS, Klarnet JP. Single-dose 1 mg oral granisetron (G) is less costly and as effective as intravenous ondansetron (O) in controlling nausea (N) and vomiting (V) from moderately emetogenic chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:76a (abstract 262).
 122. Wong SF, Ho B, Olegario R. Evaluation of the cost-effectiveness of replacing i.v. ondansetron (OND) with oral granisetron (GR) in cisplatin (CDDP) or carboplatin (CARBO) based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:86a (abstract 301).
 123. Kris MG, Pendergrass KB, Navari RM, Grote TH, Nelson AM, Thomas V, et al. Prevention of acute emesis in cancer patients following high-dose cisplatin with the combination of oral dolasetron and dexamethasone. *J Clin Oncol* 1997;15:2135-8.
 124. Rubenstein EB, Gralla RJ, Hainsworth JD, Hesketh PJ, Grote TH, Modiano MR, et al. Randomized, double-blind, dose-response trial across four oral doses of dolasetron for the prevention of acute emesis after moderately emetogenic chemotherapy. Oral Dolasetron Dose-response Study Group. *Cancer* 1997;79: 1216-24.
 125. Spector JL, Lester EP, Chevlen EM, Sciortino D, Harvey JH, Whaley W, et al. A comparison of oral ondansetron and intravenous granisetron for the prevention of nausea and emesis associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncologists* 1998;3:432-8.
 126. Krzakowski M, Graham E, Goedhals L, Joly F, Pawlicki M, Rapoport B, et al. A multicenter, double-blind comparison of i.v. and oral administration of ondansetron plus dexamethasone for acute cisplatin-induced emesis. Ondansetron Acute Emesis Study Group. *Anticancer Drugs* 1998;9:593-8.
 127. Needles B, Miranda E, García Rodríguez FM, Díaz LB, Spector J, Craig J, et al. A multicenter, double-blind, randomized comparison of oral ondansetron 8 mg b.i.d., 24 mg q.d., and 32 mg q.d. in the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy. S3AA3012 Study Group. *Support Care Cancer* 1999;7:347-53.
 128. Hahlen K, Quintana E, Pinkerton CR, Cedar E. A randomized comparison of intravenously administered granisetron versus chlorpromazine plus dexamethasone in the prevention of ifosfamide-induced emesis in children. *J Pediatr* 1995;126:309-13.
 129. Leclerc JM, Greenberg M, Lau R, et al. Open label IV dolasetron mesylate in pediatric patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy: pharmacokinetics, efficacy and safety. *Support Care Cancer* 1995;3:343 (abstract).
 130. Yanofsky R, Pyesmany A, Pritchard S, et al. Open label oral dolasetron mesylate in pediatric patients

- receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy: pharmacokinetics, efficacy and safety. Support Care Cancer 1995;3:344 (abstract).
131. Álvarez O, Freeman A, Bedros A, Call SK, Volsch J, Kalbermatter O, et al. Randomized double-blind crossover of ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. Am J Pediatr Hematol Oncol 1995;17:145-50.
132. Stiakaki E, Savvas S, Lydaki E, Bolonaki I, Kouvidi E, Dimitriou H, et al. Ondansetron and tropisetron in the control of nausea and vomiting in children receiving combined cancer chemotherapy. Pediatr Hematol Oncol 1999;16:101-8.
133. Dick GS, Meller ST, Pinkerton CR. Randomized comparison of ondansetron and metoclopramide plus dexamethasone for chemotherapy induced emesis. Arch Dis Child 1995;73:243-5.
134. Koseoglu V, Kurecki AE, Sarici U, Atay M, Ozcan O, Sorici U. Comparison of the efficacy and side-effects of ondansetron and metoclopramide-diphenhydramine to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy: a prospective randomized study. Eur J Pediatr 1998; 157:806-10.
135. Brock P, Brichard B, Rechnitzer C, Langeveld NE, Lanning M, Soderhall S, et al. An increased loading dose of ondansetron: a north european, double-blind randomized study in children, comparing 5 mg/m² with 10 mg/m². Eur J Cancer 1996;32:1744-8.
136. Graham-Pole J, Weare J, Engel S, Gardner R, Mehta P, Gross S. Antiemetics in children receiving cancer chemotherapy: a double-blind prospective randomized study comparing metoclopramide with chlorpromazine. J Clin Oncol 1986;4:1110-3.
137. Marshall G, Kerr S, Vowels M, O'Gorman-Hugues D, White L. Antiemetic therapy for chemotherapy-induced vomiting: metoclopramide, benzotropine, dexamethasone, and lorazepam regimen compared with chlorpromazine alone. J Pediatr 1989;115:156-60.
138. Relling MV, Mulhern RK, Fairclough D, Baker D, Pui CH. Chlorpromazine with and without lorazepam as antiemetic therapy in children receiving uniform chemotherapy. J Pediatr 1993;123:811-6.
139. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, O'Connell JP, Wertheim, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high dose cisplatin. J Clin Oncol 1985;3:1379-84.
140. Goodin S, Gosland M. Evaluation of 5-HT₃-receptor antagonists in emetogenic chemotherapy regimens. Formulary 1996;31:1071-80.
141. Aapro MS. 5-HT₃ receptor antagonists. An overview of their present status and future potencial in cancer therapy-induced emesis. Drugs 1991;42:551-68.
142. Kris MG, Roila F, de Mulder PH, Marty M. Delayed emesis following anticancer chemotherapy. Support Care Cancer 1998;6:228-32.
143. Italian Group for Antiemetic Research. Cisplatin-induced delayed emesis: pattern and prognostic factors during three subsequent cycles. Ann Oncol 1994;5:585-9.
144. Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, Inabinet R, Hesketh A, Hesketh PJ. Use of NK-1 receptor antagonist to prevent delayed emesis following cisplatin. J Natl Cancer Inst 1997;89:53-4.
145. Kris MG, Pisters KM, Hinkley L. Delayed emesis following anticancer chemotherapy. Support Care Cancer 1994;2:297-300.
146. Gralla RJ, Rittenberg C, Peralta M, Lettow L, Cronin M. Cisplatin and emesis: aspects of treatment and a new trial for delayed emesis using oral dexamethasone plus ondansetron beginning at 16 hours after cisplatin. Oncology 1996;53(Supl 1):86-91.
147. Navari RM, Madajewicz S, Anderson N, Tchekmedyian NS, Whaley W, Garewal H, et al. Oral ondansetron for the control of cisplatin-induced delayed emesis: a large, multicenter, double-blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo. J Clin Oncol 1995;13:2408-16.
148. A double-blind randomized study comparing intramuscular (i.m.) granisetron with i.m. granisetron plus dexamethasone in the prevention of delayed emesis induced by cisplatin. The Italian Multicenter Study Group. Anticancer Drugs 1999;10:465-70.
149. Olver I, Paska W, Depierre A, Seitz JF, Stewart DJ, Goedhals L, et al. A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. Ondansetron Delayed Emesis Study Group. Ann Oncol 1996;7:945-52.
150. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. J Clin Oncol 1997;15:124-30.
151. Gebbia V, Testa A, Valenza R, Cannata G, Tirrito ML, Gebbia N. Oral granisetron with or without methylprednisolone versus metoclopramide plus methylprednisolone in the management of delayed nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. A prospective randomized trial. Cancer 1995;76:1821-8.
152. Latreille J, Pater J, Johnston D, Laberge F, Stewart D, Rusthoven J, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1998;16:1174-8.
153. Goedhals L, Heron JF, Kleisbauer JP, Pagani O, Sessa C. Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled, comparative study. Ann Oncol 1998;9:661-6.
154. Sorbe BG, Berglund AM, Andersson H, Boman K, Hogberg T, Hallgren M, et al. A study evaluating the efficacy and tolerability of tropisetron in combination with dexamethasone in the prevention of delayed platinum-induced nausea and emesis. Cancer 1998;83: 1022-32.
155. Sekine I, Nishiwaki Y, Katinuma R, Kubota K, Hojo F, Matsumoto T, et al. A randomized cross-over trial of granisetron and dexamethasone versus grani-

- setron alone: the role of dexamethasone on day 1 in the control of cisplatin-induced delayed emesis. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:164-8.
156. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, Latreille J, Lofters W, Yau J, et al. Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a Phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1050-7.
 157. Koo WH, Ang PT. Role of maintenance oral dexamethasone in prophylaxis of delayed emesis caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:71-4.
 158. Guillem V, Carrato A, Rifá J, López-López R, Barneto I, Gómez-Bernal A, et al. High efficacy of oral granisetron in the total control of cyclophosphamide-induced prolonged emesis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:46a (abstract 177).
 159. Jones AL, Hill AS, Soukop M, Hutcheon AW, Cassidy J, Kaye SB, et al. Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet* 1991;338:483-7.
 160. Pater JL, Lofters WS, Zee B, Dempsey E, Walde D, Moquin JP, et al. The role of the 5-HT₃ antagonists ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8:181-5.
 161. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996;52:639-48.
 162. Delayed emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy: do we need to treat all patients? The Italian Group for Antiemetic Research. *Ann Oncol* 1997;8:561-7.
 163. Fauser M, Fellhauer M, Hoffmann M, Link H, Schlimok G, Gralla R. Guidelines for antiemetic therapy: acute emesis. *Eur J Cancer* 1999;35:361-70.
 164. Gándara GR, Roila F, Warr D, Edelman MJ, Pérez EA, Gralla RJ. Consensus proposal for 5-HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. *Support Care Cancer* 1998;6:237-43.
 165. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Care in Cancer. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). *Ann Oncol* 1998;9:811-9.
 166. De Mulder PH, Roila F, Kris MG, Marty MM. Consensus regarding multiple day and rescue antiemetic therapy. *Support Care Cancer* 1998;6:248-52.
 167. Roila F, Aapro M, Stewart A. Optimal selection of antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1998;6:215-20.
 168. Beck TM, York M, Chang A, Navari R, Harvey WH, Meshad M, et al. Oral ondansetron 8 mg twice daily is as effective as 8 mg three times daily in the prevention of nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy. S3A-376 Study Group. *Cancer Invest* 1997;15:297-303.
 169. Jenks K. Importance of nausea. *Cancer Nurs* 1994;17:488-93.
 170. Frakes LA, Brehm TL, Kosty MP, Miller WE, McMillan RL, Mason J, et al. An all oral antiemetic regimen for patients undergoing high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:473-8.