

Factores de riesgo asociados con la emesis postquimioterapia en pacientes con cáncer de mama (II): análisis de la duración de la emesis

J. J. PÉREZ RUIXO¹, M. C. LLOPIS GARCÍA, V. G. CASABO ALOS, N. V. JIMÉNEZ TORRES

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia.

¹Global Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology Division. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, a Division of Janssen Pharmaceutical N.V. Bélgica

Resumen

Objetivo: Identificar factores de riesgo asociados con la duración de emesis postquimioterapia a altas dosis en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo y evaluar la capacidad predictiva de un modelo matemático de predicción.

Material y métodos: Se desarrolló un modelo de regresión de Cox para predecir la duración de la emesis y se evaluó la influencia de distintos factores pronósticos: características antropométricas, aclaramiento plasmático de ciclofosfamida y carboplatino, administración de ondansetrón o tropisetron, y la intensidad de la emesis clasificada en función del grado de protección emética alcanzado.

Resultados: Los episodios eméticos se inician y finalizan transcurridos, 3 y 8 días, desde el inicio de la quimioterapia, respectivamente. La probabilidad de finalizar la emesis aguda en los pacientes que reciben ondansetrón es, 2 veces superior respecto a la administración de tropisetron. Esta misma probabilidad es 8 veces superior en los pacientes con protección emética completa o mayor que en los pacientes con protección menor o fracaso terapéutico.

Conclusión: La utilización de ondansetrón en la profilaxis antiemética tras altas dosis de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo es una alternativa más efectiva que el tropisetron puesto que disminuye la duración de los episodios eméticos.

Palabras clave: Altas dosis. Cáncer de mama. Ciclofosfamida. Emesis. Farmacocinética.

Recibido: 15-10-2001

Aceptado: 05-05-2002

Correspondencia: Juan José Pérez Ruixo. Global Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology Division. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, a Division of Janssen Pharmaceutical N.V. Turnhoutseweg, 30. B-2340 Beerse. Bélgica. e-mail: jprezru@janbe.jnj.com.

Nota: Este trabajo se ha realizado en el contexto del proyecto de investigación "Modelado Farmacocinético y Farmacodinámico de Ciclofosfamida a Dosis Altas en Pacientes con Cáncer de Mama de Alto Riesgo" concedido por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través del Fondo de Investigación Sanitaria, expediente 97/0758, y cuyo investigador principal es N. V. Jiménez Torres.

Summary

Objective: To identify the risk factors associated with the duration of emesis after high-dose chemotherapy in high risk breast cancer patients and to assess the predictive performance of a mathematical model.

Methods: Cox regression model was developed to predict the duration of emesis, and different prognostic factors were evaluated: anthropometric characteristics, cyclophosphamide and carboplatin clearance, administration of ondansetron or tropisetron, and emesis intensity classified as a function of emetic protection degree.

Results: The emetic episodes started and finished, 3 and 8 days, from the beginning of chemotherapy, respectively. The probability of finishing the emesis episodes is 2 times higher in patients receiving ondansetron treatment with than in those receiving tropisetron and, 8 times higher in patient with major or complete emetic protection than in those with minor emetic protection or treatment failure.

Conclusion: The antiemetic protection with ondansetron after high dose of chemotherapy in high risk breast cancer patients is more effective option than tropisetron because the duration of emesis is lower.

Key words: High dose chemotherapy. Breast Cancer. Cyclophosphamide. Emesis. Pharmacokinetics.

INTRODUCCIÓN

La identificación de pacientes con potenciales problemas relacionados con su tratamiento antiemético, exige conocer los factores asociados tanto con la intensidad como con la duración de la emesis aguda postquimioterapia. Estos factores pronóstico han sido analizados extensamente en la literatura biomédica en relación con la intensidad de la emesis tras la administración de dosis convencionales de quimioterapia. Sin embargo, no existen análisis explícitos realizados tras la administración de altas dosis de quimioterapia, y pocos estudios abordan el análisis de la duración de los episodios eméticos (1). Por

este motivo se ha planteado el objetivo del presente trabajo como la identificación de los factores de riesgo que de forma independiente se asocian con la duración de la emesis postquimioterapia a altas dosis en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. Previamente, se analizaron los factores pronóstico determinantes de la intensidad de la emesis en este mismo grupo de pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Los criterios de selección de pacientes, así como el tratamiento farmacoterapéutico que recibieron durante su estancia hospitalaria y las principales características de las pacientes incluidas en este estudio, han sido descritos de forma detallada previamente (2).

En el análisis de la duración de los vómitos se considera el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio y el fin de los episodios eméticos como el tiempo durante el cual esta sintomatología ha estado presente en el paciente. Asimismo, se consideró como inicio de los episodios eméticos la fecha a la cual se produjo el primer vómito tras el inicio de la administración de quimioterapia y, como fin de los episodios eméticos la fecha a la que se había producido el último episodio de vómito, cuando no se produjo ningún episodio más durante los tres días siguientes.

Al tratarse de una investigación no experimental, es necesario considerar los posibles factores de confusión y/o modificación del efecto (interacciones) existentes en la muestra de pacientes estudiados. En este sentido, el análisis multivariante incluyó la valoración de la edad, el peso, la talla y la superficie corporal, como factores pronóstico de carácter antropométrico; el fármaco antagonista 5HT₃, ondansetrón o tropisetron, como variable de carácter farmacoterapéutico; la obtención de protección completa o mayor durante los días siguientes a la administración de quimioterapia, como variable de carácter clínico; y el aclaramiento de ciclofosfamida y carboplatino, como variables de carácter farmacocinético que cuantifican la exposición del organismo al fármaco. El aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida entre 0 y 120 horas, se calculó a partir de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos en un estudio paralelo (3). El aclaramiento de carboplatino se calculó a partir de la ecuación de Chatelut (4).

El análisis de los datos se realizó mediante la construcción de un modelo de regresión de Cox. El desarrollo de modelo de regresión de Cox se realizó siguiendo las directrices de Kleinbaum (5). Es decir, identificación de interacciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas, evaluación de los posibles factores de confusión y selección final del modelo. La estimación de los parámetros del modelo de Cox se realizó mediante el método de máxima verosimilitud parcial propuesto por

Cox (6), con la modificación de Breslow para los empates, implementado en el software SPSS versión 9,0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Se asumió la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p era inferior a 0,05.

El análisis de las posibles interacciones entre las distintas variables se restringió a la valoración de la interacción entre el aclaramiento de ciclofosfamida y el resto de las variables, por cuanto que el mayor potencial emetógeno del esquema STAMP-V se debe a la ciclofosfamida. La valoración de estas interacciones se realizó mediante la prueba de la razón de verosimilitud conjunta. Si esta prueba estadística evidencia diferencias estadísticamente significativas al incluir en el modelo todas las posibles interacciones, se evalúa la inclusión de cada término de interacción individualmente mediante la prueba de la razón de verosimilitud. Posteriormente, considerando la norma jerárquica, se mantuvieron en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos junto con el resto de las variables (modelo de referencia), y se procedió a valorar el posible efecto de confusión sin aplicar pruebas estadísticas de significación. De esta forma, se eliminaron del modelo aquellas variables que no producían un cambio clínicamente importante del *hazard ratio* (HR) que cuantifica el efecto del aclaramiento de ciclofosfamida sobre la duración de la emesis, cuando se ajusta el modelo sin dicha variable. Se desarrollaron distintos modelos reducidos, con diferentes subgrupos de variables independientes, y se compararon sus HR con el obtenido a partir del modelo de referencia. De todos los modelos reducidos posibles evaluados, sólo se seleccionaron aquéllos en los que la estimación del HR, asociado al aclaramiento de ciclofosfamida, no excediera en más del 15% la estimación de este parámetro realizada a partir del modelo de referencia. Este punto de corte fue seleccionado *a priori* al considerar que diferencias superiores al 15% ocasionan un sesgo en la estimación del parámetro que puede ser de importancia clínica. Si alguna de las interacciones evaluadas fuese significativa, se seleccionaran aquéllos modelos reducidos en los que la estimación de los parámetros que cuantifican, tanto la interacción como el aclaramiento de ciclofosfamida, no excediesen simultáneamente en más del 10% la estimación de estos parámetros realizada en el modelo de referencia.

Si al final de este proceso se obtenía más de un subconjunto de variables que ofrecían un análogo grado de ajuste, se seleccionaba el modelo que estimaba con mayor precisión (menor error estándar o intervalo de confianza más estrecho) el HR que valora el efecto de la exposición a ciclofosfamida sobre la respuesta. Finalmente, si se obtenía más de un subconjunto de variables que ofrecían un análogo grado de ajuste, se valoraba la importancia teórica o práctica de las variables incluidas en el modelo, su simplicidad, el bajo riesgo y el coste económico que suponen las medidas de las variables, etc. El modelo así seleccionado se considera el modelo final.

A partir del modelo final se desarrolló un índice pronóstico, con la finalidad de evaluar la capacidad predicti-

va de modelo. La mediana del índice pronóstico se utilizó para estratificar a los pacientes en dos categorías en función del riesgo de duración de la emesis. Así, los pacientes se clasificaron como pacientes con elevado riesgo de duración elevada de la emesis y pacientes con bajo riesgo de duración elevada de la emesis. Posteriormente, se estudio la duración de la emesis en función del riesgo de los pacientes mediante el estimador actuarial de Kaplan y Meier, y su comparación se efectuó mediante la prueba del Log-rank. Finalmente, se calculó el porcentaje de pacientes con episodios eméticos durante 4 o más días en función del índice pronóstico y se valoró su grado de asociación y concordancia.

RESULTADOS

En relación con el inicio de la administración de la quimioterapia, los episodios eméticos de los pacientes se iniciaron, en términos medios, transcurridos 2,83 (IC 95%: 2,33 a 3,33) días y, finalizaron transcurridos 7,44 (IC 95%: 6,02 a 8,86), es decir, en el 50% de las pacientes afectadas la duración de los vómitos fue superior a 4 días. En la figura 1 se presenta la evolución temporal de la frecuencia relativa acumulada de emesis en función de su gravedad, estimada según los criterios de la OMS. En la figura 2 se representa las curvas de supervivencia acumulada para el inicio y el fin de los vómitos, respecto al inicio de la quimioterapia. En estas dos figuras, se aprecia como la aparición de los vómitos se produce de forma diferida respecto a la administración de la quimioterapia

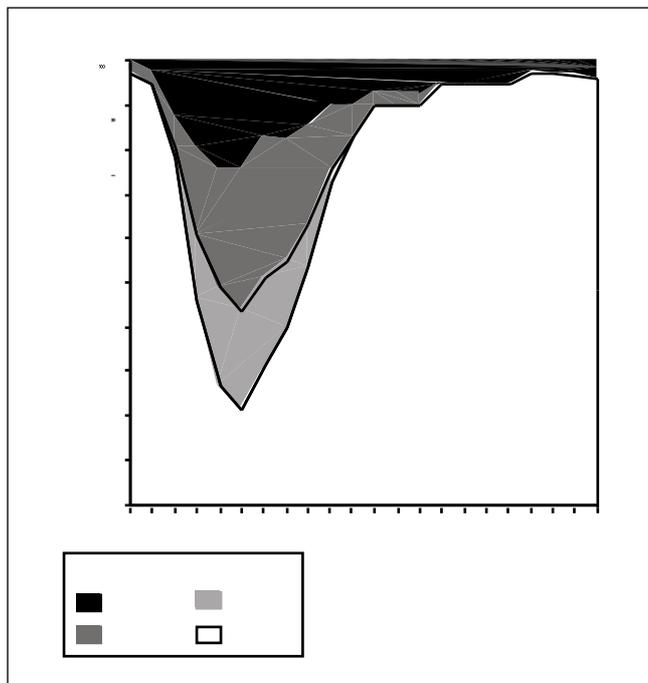


Fig. 1.- Evolución temporal de la frecuencia relativa acumulada de mesesis en función de su gravedad, estimada según los criterios de la OMS.

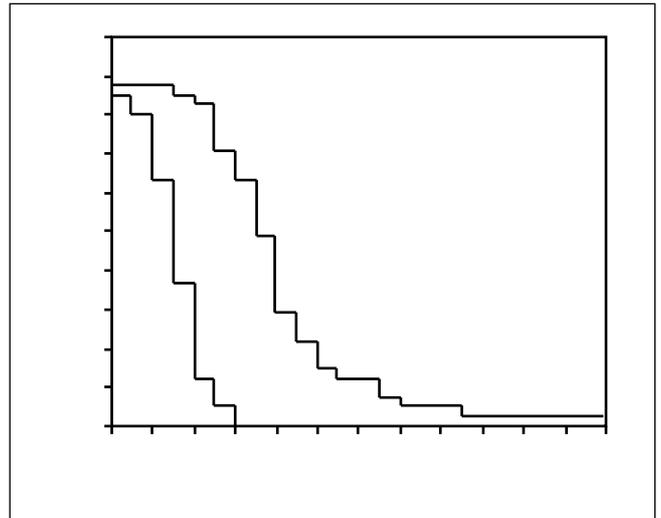


Fig. 2.- Curvas de supervivencia acumulada del inicio y fin de los vómitos, respecto al inicio de la quimioterapia.

y, además, esta sintomatología se mantiene cierto tiempo tras la finalización de la quimioterapia. De hecho, el día después de finalizar la quimioterapia esta sintomatología está presente en 32 de las 41 pacientes, es decir, en el 78,08% de las pacientes (IC 95%: 62,38 a 89,43), y tres días después esta sintomatología ha desaparecido en la mitad de las pacientes.

El resultado del análisis univariante entre la duración de los vómitos y las variables independientes edad, peso, talla, superficie corporal (SC), antagonista 5HT₃ (anti-5HT₃), intensidad de la emesis, aclaramiento de ciclofosfamida (CL_{CFA}) y aclaramiento de carboplatino (CL_{CBPT}) se muestra en la tabla I como razón de tasas de incidencia acumulada (HR). El resultado de la prueba de la razón de verosimilitud evidencia diferencias estadísticamente significativas en la duración de los vómitos cuando se administra tropisetron (HR=2,582, p<0,05) y no se alcanza una protección completa o mayor durante los días siguientes a la administración de la quimioterapia (HR=4,284, p<0,05). La media de la duración de los vómitos, estimada mediante el método de Kaplan y Meier, en el grupo de pacientes tratados con ondansetrón es de 3 días (IC 95%: 2 a 4 días)

Tabla I: Análisis univariante de la duración de la emesis

| | HR | IC 95% | P |
|---------------------------|-------|--------------|---------|
| Edad (años) | 0,979 | 0,946, 1,014 | 0,242 |
| Peso (kg) | 0,999 | 0,971, 1,028 | 0,932 |
| Talla (cm) | 1,004 | 0,943, 1,070 | 0,892 |
| SC (100·m ²) | 0,999 | 0,973, 1,026 | 0,957 |
| Anti-5HT ₃ * | 2,582 | 1,272, 5,243 | 0,007 |
| Intensidad de emesis** | 4,284 | 2,045, 8,974 | < 0,001 |
| CL _{CFA} (L/hr) | 1,155 | 0,735, 1,813 | 0,535 |
| CL _{CBPT} (L/hr) | 1,006 | 0,985, 1,029 | 0,577 |

* Referido a tropisetron. ** Referido a protección menor o fracaso terapéutico durante al menos 1 día.

y en el grupo de pacientes tratados con tropisetron es de 6 días (IC 95%: 4 a 8 días) (Fig. 3). La duración media de la emesis en el grupo de pacientes que alcanzó protección completa o mayor es de 2 días (IC 95%: 1 a 3 días) y en el grupo de pacientes que al menos presentó un día con protección menor o fracaso terapéutico que de 6 días (IC 95%: 5 a 8 días) (Fig. 4).

El análisis estadístico multivariante parte de la valoración de las interacciones de primer orden entre el aclaramiento de ciclofosfamida y el resto de las variables seleccionadas para este análisis mediante la prueba de significación global. La valoración de las 7 posibles interacciones de primer orden mediante esta prueba estadística, evidenció la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la predicción de la duración de la emesis

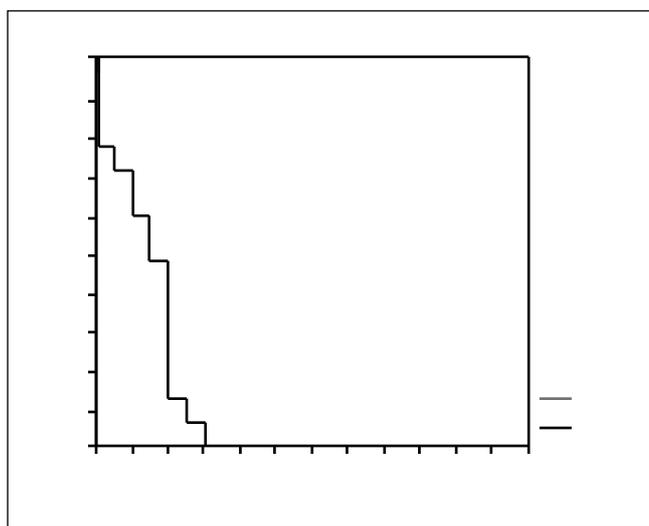


Fig. 3.- Duración de la emesis en función de la administración de ondansetrón o tropisetron.

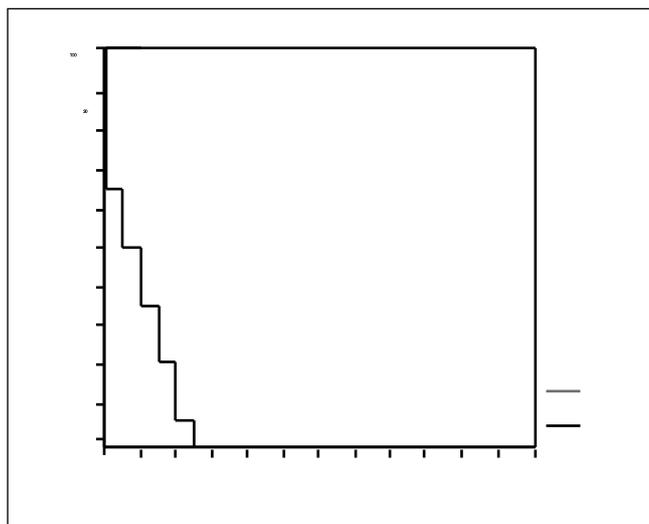


Fig. 4.- Duración de la emesis en función de su intensidad. PCO o PMA: protección completa o protección mayor.

(RV: 9,342; gl:7; p:0,155). Sin embargo, dado el tamaño de la muestra, el valor de p obtenido y la inestabilidad de las estimaciones de los parámetros del modelo, evidenciada por los elevados intervalos de confianza de las estimaciones, se decidió analizar las interacciones individualmente mediante la aplicación de la prueba de la razón de verosimilitud. La interacción del aclaramiento de ciclofosfamida con la edad se incluyó en el modelo al ser estadísticamente significativa (RV: 6,506; gl: 1; p: 0,011).

De esta forma se obtuvo el modelo de referencia, cuyos parámetros (β) se muestran en la tabla II, con su intervalo de confianza del 95% y el grado de significación alcanzado. En la tabla anterior, además de la edad y el aclaramiento de ciclofosfamida, se identifican como factores pronóstico negativos asociados a la duración de los vómitos, la administración de tropisetron y la presencia de protección menor o fracaso terapéutico durante al menos un día tras la administración de la quimioterapia. Las restantes variables parecen no tener una influencia significativa sobre la duración de la emesis, sin embargo, al tratarse de una investigación no experimental su inclusión en el modelo final debe ser valorada en función del posible efecto de confusión que pueden ocasionar. El efecto de confusión que, sobre el aclaramiento de ciclofosfamida tienen las variables excluidas en los modelos reducidos, se evaluó individualmente tras comparar el modelo reducido con el modelo de referencia que incluye a la edad como variable modificadora del efecto del aclaramiento de ciclofosfamida sobre la duración de la emesis. En la tabla III se muestran ambos parámetros junto con su error estándar y el coeficiente de variación de la estimación, y las variables independientes incluidas en los modelos reducidos seleccionados. En base a los resultados de la tabla III, el modelo final seleccionado fue el modelo 5, puesto que presenta la mejor precisión en la estimación de los parámetros Edad CL_{CFA} y CL_{CFA} . Este modelo incluye como variables la edad, el aclaramiento de ciclofosfamida, la presencia de protección completa o mayor, la administración de ondansetrón, el peso y la

Tabla II: Análisis multivariante de la intensidad de la emesis. Modelo de referencia

| | β | $EE\beta$ | P |
|--|---------|-----------|---------|
| Edad (años) | -0,213 | 0,107 | 0,046 |
| Peso (kg) | -0,257 | 0,336 | 0,443 |
| Talla (cm) | -0,131 | 0,261 | 0,615 |
| SC ($100 \cdot m^2$) | 0,227 | 0,323 | 0,483 |
| Anti-5HT ₃ * | 0,976 | 0,427 | 0,022 |
| Intensidad de emesis** | 2,337 | 0,541 | < 0,001 |
| CL_{CFA} (L/h) | -3,359 | 1,491 | 0,024 |
| CL_{CBPT} (L/h) | 0,020 | 0,019 | 0,287 |
| Edad $\cdot CL_{CFA}$ (años \cdot L/h) | 0,072 | 0,031 | 0,021 |

* Referido a tropisetron. ** Referido a protección menor o fracaso terapéutico durante al menos 1 día.

Tabla III. Parámetro β asociado al aclaramiento de ciclofosfamida (CL_{CFA}) en los distintos modelos reducidos derivados del modelo de referencia

| Modelo | β (CL_{CFA}) | CV (CL_{CFA}) | β (Edad- CL_{CFA}) | CV (Edad- CL_{CFA}) | Peso | Talla | SV | CL_{CB} |
|--------|---------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------------|------|-------|----|-----------|
| 1 | -3,03 (1,31) | 43,23 | 0,066 (0,029) | 43,93 | X | | X | X |
| 2 | -3,31 (1,23) | 37,16 | 0,074 (0,026) | 35,13 | X | X | | |
| 3 | -3,26 (1,24) | 38,03 | 0,072 (0,027) | 37,50 | | X | | X |
| 4 | -3,30 (1,23) | 37,27 | 0,073 (0,026) | 35,61 | | X | X | |
| 5 | -3,46 (1,26) | 36,41 | 0,076 (0,027) | 35,52 | X | | X | |
| 6 | -3,11 (1,22) | 39,22 | 0,068 (0,026) | 38,23 | X | | | |
| 7 | -3,35 (1,21) | 39,10 | 0,074 (0,026) | 35,13 | | X | | |
| 8 | -3,14 (1,21) | 38,53 | 0,068 (0,026) | 38,23 | | | X | |

Tabla IV. Análisis multivariante de la duración de las emesis: parámetros del modelo final

| | β | EE β | p |
|-----------------------------|---------|------------|---------|
| Edad (años) | -0,238 | 0,084 | 0,004 |
| Peso (kg) | -0,071 | 0,049 | 0,143 |
| SC (100·m ²) | 0,061 | 0,043 | 0,153 |
| Anti-5HT ₃ * | 1,018 | 0,418 | 0,014 |
| Intensidad de emesis* * | 2,088 | 0,476 | < 0,001 |
| CL_{CFA} (L/h) | -3,455 | 1,258 | 0,004 |
| Edad· CL_{CFA} (años·L/h) | 0,076 | 0,027 | 0,003 |

* Referido a tropisetron. ** Referido a protección menor o fracaso terapéutico durante al menos 1 día.

superficie corporal. Los parámetros (β) de este modelo se presentan en la tabla IV, con su error estándar de estimación y la significación estadística obtenida. En la tabla V, se presentan estos mismos resultados en forma de HR, con su intervalo de confianza.

De acuerdo con el modelo final, la probabilidad de finalizar la emesis aguda en los pacientes tratados con ondansetrón es 2,225 (IC 95%: 0,975 a 5,078) veces superior a la de

Tabla V. Razón de tasas de incidencia acumulada asociadas a la duración de la emesis según el modelo final desarrollado

| | HR | IC 95% |
|-------------------------|---------|---------------------|
| Edad (años) | 0,788 | 0,670, 0,927 |
| Peso (kg) | 0,935 | 0,849, 1,029 |
| SC (10·m ²) | 1,815 | 0,783, 4,206 |
| Anti-5HT ₃ * | 2,225 | 0,975, 5,078 |
| Intensidad de emesis* * | 7,725 | 3,063, 19,479 |
| | 30 años | 0,306, 0,120, 0,782 |
| | 40 años | 0,654, 0,381, 1,122 |
| CL_{CFA} (L/h) | 50 años | 1,397, 0,856, 2,281 |
| | 60 años | 2,984, 1,273, 6,993 |

* Referido a tropisetron. ** Referido a protección menor ó fracaso terapéutico durante al menos 1 día.

los pacientes tratados con tropisetron; y, en los pacientes con protección completa o mayor es 7,725 (IC 95%: 3,063 a 19,479) veces superior a los pacientes con protección menor o fracaso terapéutico. El efecto del aclaramiento de ciclofosfamida debe evaluarse en relación con la edad. Así, en las pacientes de 30 años, la probabilidad de finalizar la emesis se multiplica por 3,268 (IC 95%: 1,079 a 1,492) cada vez que el aclaramiento de ciclofosfamida se incrementa 1 L/h; sin embargo, en las pacientes de 60 años, la probabilidad de finalizar la emesis se multiplica por 2,984 (IC 95%: 1,273 a 6,993) cada vez que el aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida se reduce en 1 L/h. Con la finalidad de observar el efecto combinado de las variables administración de ondansetrón, frecuencia de emesis, edad y aclaramiento de ciclofosfamida se han realizado las representaciones gráficas de las razón de las tasas de incidencia acumulada de emesis, tomando como referencia un paciente de 45 años de edad, 70 kg de peso y 1,73 m² de superficie corporal, subsidiaria de tratamiento antiemético con ondansetrón que resultó en una protección completa o mayor (Fig. 5).

A partir del modelo final se construyó el índice pronóstico para cada paciente. La ecuación lineal que permite calcular el índice pronóstico de duración de la emesis (IP_{DE}) en cada paciente es la siguiente:

$$IP_{DE} = -0,238 \times \text{edad} - 0,071 \times \text{peso} + 0,0061 \times \text{SC} + 1,018 \times \text{anti-HT}_3 + 2,088 \times \text{PE} - 3,455 \times CL_{CFA} + 0,076 \times \text{edad} \times CL_{CFA}$$

donde, *edad* representa la edad en años; peso representa el peso en kg; SC representa la superficie corporal en m²; CL_{CFA} representa el aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida y está expresado en L/h; *anti-5HT₃* es una variable que toma el valor 1 cuando se administra tropisetron y 0 cuando se administra ondansetrón; PE es una variable que toma el valor 1 cuando existe protección menor o fracaso terapéutico durante al menos un día después de la administración de quimioterapia y 0 cuando existe protección mayor o protección completa.

A partir del índice pronóstico se identificaron dos grupos de riesgo asociados a la duración de los vómitos. Estos dos

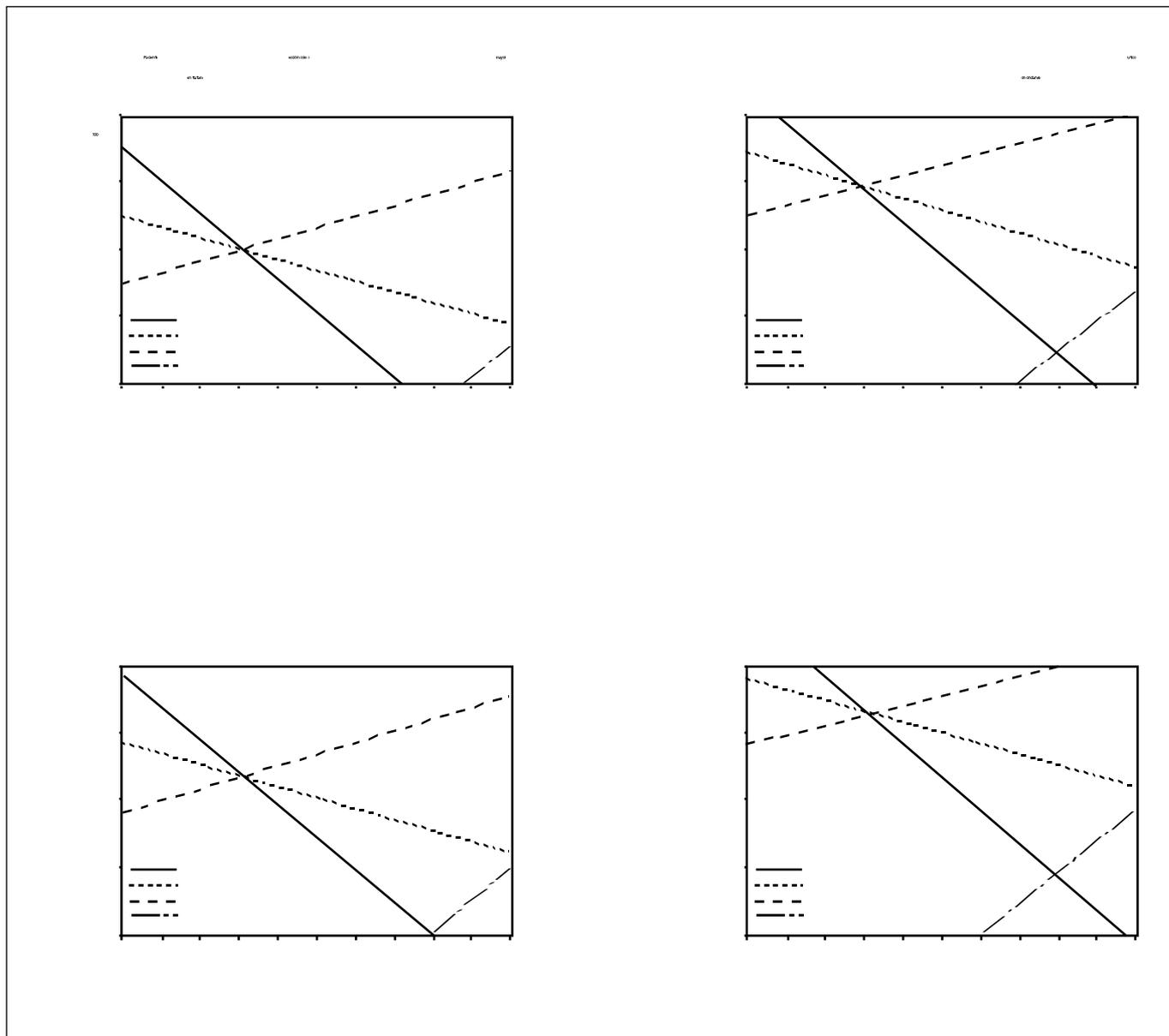


Fig. 5.- Razón de tasa de incidencia de mantenimiento de la emesis en función del aclaramiento de ciclofosfamida, el tratamiento antiemético, la intensidad de la emesis y la edad de los pacientes.

grupos se obtuvieron al dicotomizar el índice pronóstico por el valor absoluto de su mediana, 3,4. Así, los pacientes cuyo valor absoluto de su índice pronóstico es igual o inferior a 3,4 constituyen el grupo de alto riesgo y el resto de pacientes forman el grupo de bajo riesgo. En la figura 6 se aprecia que la media de la duración de los vómitos, estimada mediante el método de Kaplan y Meier, en el grupo de pacientes de bajo riesgo ($n=20$) es de 3 días (IC 95%: 2 a 4 días) y en el grupo de pacientes de alto riesgo ($n=21$) es de 6 días (IC 95%: 4 a 8 días). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($\log\text{-rank}$: 8,06; gl: 1; $p<0,005$). Es decir, respecto a los pacientes clasificados como de bajo

riesgo, la probabilidad de tener vómitos durante 4 días o más en los pacientes de alto riesgo se multiplica por 3,911 (IC 95%: 1,028 a 14,875). La asociación del índice pronóstico con la duración de los vómitos superior o no a 4 días presenta una sensibilidad de 64,0% (IC 95%: 49,3 a 78,7%) y una especificidad de 68,8% (IC 95%: 54,6 a 82,9%). Además, como la prevalencia de la duración de la emesis superior a 4 días de la muestra de pacientes estudiados es 76,19% (IC 95%: 63,2 a 89,2%), el valor predictivo positivo es 55,0% (IC 95%: 39,8 a 70,2%) y el valor predictivo negativo es 61,0% (IC 95%: 46,1 a 75,9%). En este caso, el grado de acuerdo alcanzado se sitúa en el 65,8% (IC 95%

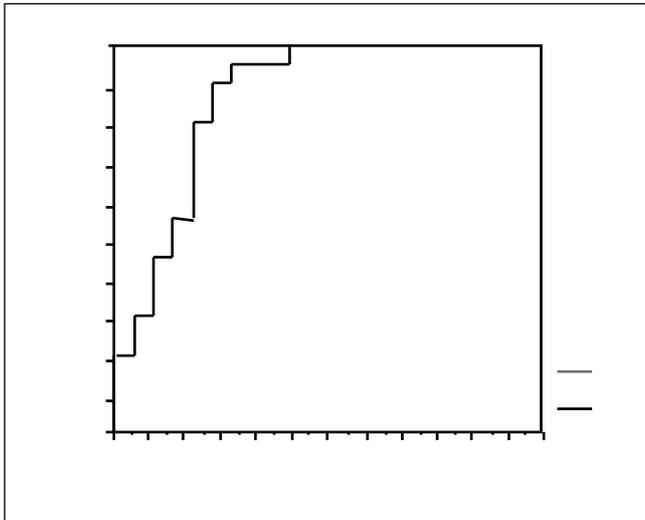


Fig. 6.- Evolución temporal del porcentaje acumulado de pacientes sin vómitos en función de su riesgo.

51,3 a 80,3%). La concordancia entre la predicción y el mantenimiento de la emesis presenta diferencias estadísticamente significativas (Kappa: 0,31; gl: 40; $p < 0,041$). Es decir, en ausencia de azar, el 31,0% (IC 95%: 16,8 a 45,2%) de las predicciones del modelo final coincidirán con una duración de la emesis superior o igual a 4 días (Tabla VI).

Tabla VI. Tabla de contingencia de la predicción de la duración de la emesis superior a 3 días

| | | Riesgo alto | | Total |
|-------------------------|----------|-------------|----|-------|
| | | Sí | No | |
| Duración de los vómitos | ≥ 4 días | 16 | 9 | 25 |
| | < 4 días | 5 | 11 | 16 |
| TOTAL | | 21 | 20 | 41 |

$\chi^2 = 4,269$, $p < 0,039$; Kappa=0,313, $p < 0,041$.

DISCUSIÓN

El análisis de la intensidad emética de los pacientes durante su tratamiento farmacoterapéutico debe interpretarse conjuntamente con la duración de los episodios de vómitos, puesto que la obtención de predicciones exactas y precisas de la intensidad de la emesis, así como de su duración, permitirían aumentar la eficiencia en el manejo clínico de los pacientes. La emesis es el efecto adverso a nivel gastrointestinal que afecta a una mayor cantidad de pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia y, además, es el primero en manifestarse puesto que la mucositis, la diarrea y la toxicidad hepática, si aparecen, lo hacen de forma más tardía. En promedio, nuestros pacientes presentaron episodios eméticos durante 5 (IC 95%: 3 a 6) días. Estos resultados

coinciden con los publicados por otros autores con pacientes que presentaban características similares a las estudiadas en este trabajo (8).

El análisis univariante de la duración de la emesis identificó la protección menor o el fracaso terapéutico durante al menos un día tras el inicio de la administración de quimioterapia y la administración de tropisetron como factores de riesgo negativos asociados con la duración de la emesis. En este mismo análisis, el efecto del aclaramiento de ciclofosfamida no alcanzaba significación estadística. Este resultado puede estar sesgado puesto que el análisis univariante no considera las potenciales variables de confusión o modificadoras del efecto del aclaramiento. De hecho, el análisis multivariante confirmó el efecto de la protección emética alcanzada y la administración de tropisetron sobre la duración de la emesis, y además, identificó la presencia de la interacción entre el aclaramiento de ciclofosfamida y la edad, así como el efecto de confusión ocasionado por el peso y la superficie corporal.

En los pacientes que presentan una elevada intensidad o frecuencia de vómitos, este efecto adverso se presenta durante un periodo de tiempo mas prolongado (HR: 7,725; $p < 0,05$) y, además, los pacientes tratados con tropisetron no sólo tienen una mayor probabilidad de alcanzar una inadecuada protección emética, sino también una mayor duración de este efecto adverso (HR: 2,225; $p < 0,05$), independientemente de la protección emética alcanzada cuando se administra tropisetron. Por otra parte, es necesario evaluar el efecto del aclaramiento de ciclofosfamida en relación con la edad, así, mientras en las pacientes jóvenes, un incremento en el aclaramiento de ciclofosfamida es un factor pronóstico positivo, en la pacientes de mayor edad se presenta como un factor pronóstico negativo. El diseño del estudio no permite identificar la causa subyacente de la interacción farmacodinámica entre el aclaramiento de ciclofosfamida y la edad. La interpretación de los resultados obtenidos esta sujeta a diferentes hipótesis que deben ser confirmadas en base a posteriores estudios. Entre las hipótesis propuestas destacan el cambio del perfil metabólico de ciclofosfamida en función de la edad, las alteraciones provocadas por la edad, a nivel de los receptores que median la respuesta emética a la ciclofosfamida, e incluso consecuencias derivadas de los cambios hormonales de la menopausia.

El efecto del tropisetron, respecto al ondansetron, sobre la duración de los episodios eméticos debe interpretarse en función de la interacción farmacocinética entre el ondansetron y la ciclofosfamida. así, en ausencia de interacción el hazard ratio asociado a la administración de tropisetron es 2,225 (IC 95%: 0,975 a 5,078). Este resultado esta ajustado para el mismo aclaramiento de ciclofosfamida, tanto en los pacientes que reciben tropisetron como ondansetron, y es independiente de la edad de los pacientes. Sin embargo, como la media del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida en los

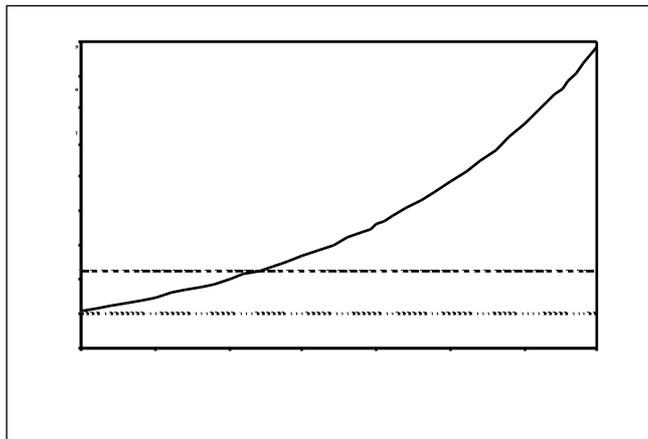


Fig. 7.- Efecto de la interacción farmacocinética entre el ondansetrón y ciclofosfamida sobre la duración de las emesis: hazard ratio asociado a la administración de tropisetron respecto al ondansetrón, ajustado por el distinto aclaramiento medio de ciclofosfamida (línea continua), ajustado por el mismo aclaramiento medio de ciclofosfamida (línea discontinua).

pacientes en tratamiento con ondansetrón es 2,55 L/h y, 3,33 L/h en los pacientes que han recibido tropisetron, es necesario ajustar el hazard ratio en función de esta diferencia. En la figura 7 se representa el hazard ratio asociado a la administración de tropisetron, respecto a ondansetrón, ajustado por la diferencia de aclaramientos plasmático medio de ciclofosfamida. En esta figura, se observa como la efectividad del ondansetrón, respecto al tropisetron, en relación con la duración de la emesis, disminuye en las pacientes jóvenes como consecuencia de la interacción farmacocinética entre el ondansetrón y la ciclofosfamida. Sin embargo, el efecto combinado de

esta interacción farmacocinética, así como la interacción farmacodinámica entre el aclaramiento de ciclofosfamida y la edad, resulta en un incremento de la efectividad del ondansetrón en las pacientes que superan los 45 años de edad.

La utilización del modelo final desarrollado como modelo predictivo exige su validación. La validez del modelo final se comprobó mediante el desarrollo de un índice pronóstico y la estratificación de la población de pacientes en función de su riesgo. Los resultados pueden catalogarse como regulares ya que la concordancia encontrada es inferior a la mínima aceptable 40% y, por tanto, no permiten una estimación lo suficientemente exacta y precisa como para poder ser utilizado en la práctica clínica asistencial. En cualquier caso, si tanto el modelo desarrollado para la predicción de la duración de la emesis, como de su intensidad, fuese óptimo todavía sería necesario desarrollar un modelo para predecir la incertidumbre existente sobre el momento en el que se inician los episodios eméticos en el paciente. Por otra parte, al igual que sucede con el modelo predictivo de la intensidad de la emesis,² la monitorización farmacocinética de los pacientes, y la estimación bayesiana de su aclaramiento plasmático de ciclofosfamida condicionan la utilidad predictiva del modelo desarrollado en la práctica asistencial. Estos problemas han llevado a nuestro equipo de investigación a iniciar el desarrollo de un modelo semifisiológico de respuestas indirectas que permita describir la evolución temporal de la presencia de emesis en el paciente tras la administración de quimioterapia antineoplásica. Los resultados iniciales son prometedores puesto que este modelo soporta la estimación bayesiana de la probabilidad individual de aparición de episodios eméticos.

Bibliografía

1. Cox EH, Veyrat-Follet C, Fuseau E, Kenkare S, Beal SL, Sheiner LB. A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of repeated measures time-to-event pharmacodynamic response: the antiemetic effect of Ondansetron. *J Pharmacokinet Biopharmaceut* 1999; 27: 625-44.
2. Pérez-Ruixo JJ, Llopis MC, Casabo VG, Jiménez NV. Factores de riesgo asociados con la emesis postquimioterapia en pacientes con cáncer de mama (I): análisis de la intensidad de la emesis. *Farmacia Hospitalaria* 2002; 26 (4): 203-14.
3. Pérez-Ruixo JJ. Modelado farmacocinético-farmacodinámico de ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. [Tesis Doctoral]. Valencia, 2000.
4. Dufull S, Robinson BA. Clinical pharmacokinetics and dose optimization of carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 161-83.
5. Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer-Verlag; 1996.
6. Cox DR. Partial likelihood. *Biometrika* 1975; 62: 269-76.
7. Breslow, NE. Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics* 1974; 30: 89-99.
8. Sola C, Mesía R, Mendoza JM, et al. Quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en cáncer de mama: resultados iniciales, análisis de toxicidad y medidas de soporte necesarias. *Med Clin* 1995; 105: 407-11.
9. Pérez-Ruixo JJ, Llopis-García MC, Casabó VG, Jiménez NV. Aplicación del modelo de respuestas indirectas en la predicción de la emesis tras quimioterapia a altas dosis en pacientes con cáncer de mama. XLVII Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, Valencia 2001.