

Factores de riesgo asociados con la emesis postquimioterapia en pacientes con cáncer de mama (I): análisis de la intensidad 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 Pharmaceutica N.V.

Resumen

Objetivo: Identificar factores de riesgo asociados con la intensidad de la emesis postquimioterapia a altas dosis en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo y evaluar la utilidad predictiva del modelo de regresión logística.

Material y métodos: Se desarrolló un modelo de regresión logística para predecir la incidencia de protección emética utilizando como factores pronóstico: características antropométricas, administración de ondansetrón o tropisetron, y aclaramiento plasmático de ciclofosfamida y carboplatino. Se validó mediante el área bajo la curva (AUC) de rendimiento diagnóstico y se calculó el punto de corte que maximiza la eficiencia según el criterio de McNeil.

Resultados: La protección emética, aumenta su probabilidad en 3 veces cuando el aclaramiento plasmático de ciclofosfamida aumenta y es mayor en los tratados con ondansetrón. El modelo es capaz de predecir adecuadamente el 78,0% de las observaciones clínicas.

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 intensidad de los episodios eméticos.

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

Summary

Objective: To identify the risk factors associated with the intensity of emesis after high-dose chemotherapy in high risk breast cancer patients and to assess the predictive use of logistic regression model.

Methods: Logistic regression model was developed for predictive the incidence of antiemetic protection using as pronostic factors: anthropometric characteristic, administration ondansetron or tropisetron, cyclophosphamide and carboplatin clearance. The model was validated with the area under the receiver operating curve (AUC) and the cutoff that maximize the efficiency was establish with McNeil criterion.

Results: The antiemetic protection probability is increased as consequence of the increase of cyclophosphamide clearance in 3 times. It's bigger in the patient treatment with ondansetron. The development model is ability to predict the 78.0% in clinical outcomes.

Conclusion: The treatment with ondansetron in antiemetic protection after high dose of chemotherapy is more effective option than tropisetron, because ondansetron reduces the intensity of the emetic episodes.

Key words: High doses. Breast cancer. Cyclophosphamide. Emesis. Pharmacokinetics.

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 Pharmaceutica N.V. Turnhouseweg, 30. B-2340 Beerse. Bélgica. e-mail:jperezru@prdbe.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. Víctor Jiménez Torres.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales objetivos de la oncología moderna es ampliar el margen terapéutico de los tratamientos antineoplásicos. La consecución de este objetivo puede abordarse no sólo mediante el incremento de la efectividad, sino también desde la disminución de la toxicidad del tratamiento. En efecto, el tratamiento de los pacientes oncológicos con quimioterapia y/o radioterapia lleva implícito un riesgo de toxicidad iatrogénica, superior al inherente en el tratamiento farmacoterapéutico de otras enfermedades. Como consecuencia de la amplia

diversidad de reacciones adversas, la mayoría de los órganos del cuerpo humano pueden sufrir las complicaciones derivadas del tratamiento antitumoral (1). La importancia clínica de los distintos acontecimientos adversos que ocurren durante el tratamiento antineoplásico depende, tanto de su gravedad, como de su incidencia. En este contexto, las náuseas y vómitos en los pacientes oncológicos presentan una elevada incidencia (60-80%) en ausencia de tratamiento antiemético y supone uno de los principales inconvenientes asociados al tratamiento del cáncer. Su presencia, junto con la alopecia, ha sido el principal factor responsable de la "leyenda negra" existente entre la población general, en torno al tratamiento antineoplásico.

La aparición de las náuseas y vómitos se debe, fundamentalmente, a la administración de la quimioterapia antineoplásica. En la década de los sesenta, la utilización del esquema de quimioterapia CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo), como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama, permitió evidenciar la magnitud del problema de la emesis por cuanto que la incidencia de náuseas y vómitos fue del 65 y 50%, respectivamente. Este hecho supuso un abandono del tratamiento antineoplásico en el 20% de las pacientes (2). En los años setenta, el problema de la emesis se incrementó con la aparición en el mercado de la adriamicina y, posteriormente, con la introducción del cisplatino. Sin embargo, no es hasta la década de los ochenta cuando se aborda sistemáticamente el estudio de las náuseas y vómitos en el paciente oncológico. La evolución ha continuado hasta la actualidad, donde la prescripción de quimioterapia contempla, sin prácticamente excepción, la instauración de tratamiento antiemético con carácter preventivo.

En definitiva, las náuseas y vómitos en el paciente oncológico disminuyen la calidad de vida del paciente, condiciona los costes sanitarios involucrados en el proceso asistencial, y afecta tanto al cumplimiento de los esquemas terapéuticos como a su efectividad (3,2). Por tanto, el objetivo final del tratamiento antiemético es prevenir completamente la aparición de las náuseas y los vómitos. La investigación clínica realizada durante los últimos 20 años ha permitido alcanzar este objetivo en la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia, fundamentalmente, cuando se administra a dosis convencionales. A medida que se ha incrementado la efectividad y seguridad de los fármacos antieméticos, se ha producido un aumento en su utilización que ha provocado el desarrollo y la aparición de nuevos fármacos, así como nuevas indicaciones terapéuticas. A su vez, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de los mecanismos fisiológicos involucrados en el arco reflejo emético y hoy, se considera que la prevención de las náuseas y vómitos es la actitud farmacoterapéutica con mayor impacto sobre los resultados clínicos y económicos en los pacientes. Esta situación ha propiciado el desarrollo de las directrices clínicas para la utilización de antieméticos, con la finalidad de maximizar la relación coste-efectivi-

dad en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos del paciente oncológico (4,5).

A pesar de estos avances, todavía existen pacientes que experimentan episodios eméticos, fundamentalmente cuando se administran esquemas quimioterápicos moderada o altamente emetógenos. En el Hospital Universitario Dr. Peset se estima que 1 de cada 4 pacientes presenta más de 3 vómitos durante las 24 horas siguientes a la administración de cisplatino a altas dosis, pese a la administración profiláctica de tratamiento antiemético (6). Además, existen factores relacionados con el paciente y con su tratamiento antineoplásico que condicionan la aparición de emesis aguda post-quimioterapia (4). Así, los pacientes con edad inferior a 50 años tienen más náuseas y vómitos que los pacientes de edades superiores. Las mujeres presentan mayor incidencia de este efecto adverso que los hombres. Los pacientes con historia de ingesta alcohólica semanal superior a 100 g presentan menor riesgo de desarrollar emesis aguda. Los pacientes con vómitos repetidos tras el tratamiento anterior tienen una mayor probabilidad de sufrir este efecto adverso en los ciclos siguientes. No obstante, el principal factor asociado con el desarrollo de emesis aguda post-quimioterapia es el potencial emetógeno de la combinación de agentes citostáticos a administrar. La emetogenicidad de los agentes citostáticos debe considerarse en relación con la dosis administrada, así como la velocidad y la vía de administración (7), circunstancias ambas que se manifiestan especialmente en la administración intravenosa de quimioterapia a altas dosis.

Por otro lado, la actividad farmacéutica no debe circunscribirse únicamente a la colaboración multidisciplinar en el desarrollo y puesta en marcha de protocolos farmacoterapéuticos que maximicen la relación coste-beneficio del tratamiento antiemético, sino que además debe incorporar, tanto la filosofía, como los procedimientos sistemáticos, de la atención farmacéutica, con la finalidad de alcanzar las necesidades y las expectativas de los pacientes, resolver sus temores y orientar al paciente en relación con su actitud frente al tratamiento farmacoterapéutico. Únicamente desde esta perspectiva se puede demostrar el valor añadido que el farmacéutico aporta al equipo multidisciplinar encargado del cuidado del paciente oncológico. En este marco conceptual, la identificación de pacientes con potenciales problemas relacionados con su tratamiento antiemético, exige conocer los factores asociados con la intensidad y la duración de la emesis aguda postquimioterapia tanto a dosis convencionales como a altas dosis.

Desde esta perspectiva se ha planteado el objetivo del presente trabajo, que consiste en la identificación de los factores de riesgo que de forma independiente se asocian con la intensidad de la emesis postquimioterapia a altas dosis en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. En este primer artículo se analizan los datos relacionados con la intensidad y en el siguiente artículo se analizan los datos correspondientes a la duración de este efecto adverso (8).

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que participan en un ensayo clínico en fase III, cuyo objetivo es valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con quimioterapia a altas dosis y posterior rescate con células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica. El estudio se ha realizado de acuerdo con los principios definidos en la *Declaración de Helsinki* (1983) para la investigación en humanos y ha sido aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Criterios de selección de los pacientes

Los criterios de inclusión de pacientes en el ensayo clínico fueron los siguientes:

1. Pacientes con carcinoma de mama de alto riesgo, es decir:

—Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de mama en estadio II y III, con más de 10 ganglios axilares afectados tras cirugía reglada sin resto tumoral (mastectomía radical o mastectomía radical modificada con vaciamiento axilar).

—Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de mama en estadio II y III con más de 4 ganglios axilares afectados tras quimioterapia neoadyuvante.

—Pacientes con carcinoma inflamatorio de mama.

2. Biopsia de médula ósea sin afectación metastásica.

3. Edad comprendida entre 18 y 65 años.

4. Estado general inferior a 2 según la escala ECOG, o superior a 60% en la escala Karnofsky. Es decir, se seleccionaron pacientes con actividad normal, sin ningún síntoma de enfermedad, o con restricción física de la actividad, pero que pudieran desarrollar su vida de forma ambulatoria y realizar trabajo ligero.

5. Inicio del tratamiento sistémico adyuvante en las primeras 6 semanas tras la cirugía.

6. Ausencia de enfermedad neoplásica (excepto carcinoma cutáneo basocelular o carcinoma de cérvix *in situ* o carcinoma de mama contralateral) o tratamiento con quimioterapia previo.

7. Función medular normal; es decir, hemoglobina (Hb) superior a 11 g/dL, recuento de leucocitos superior a $3 \cdot 10^9$ /L y plaquetas superior a $100 \cdot 10^9$ /L.

8. Función renal conservada; es decir, creatinina sérica (Cr.) inferior a 1,5 mg/dL.

9. Función cardíaca normal, confirmada por electrocardiograma, y fracción de eyección ventricular (FEV) superior al 50%.

10. Función hepática conservada; es decir, bilirrubina, aspartato amino-transferasa (AST), alaninamino transferasa (ALT) inferiores a 2,5 veces el límite superior de la normalidad.

11. Función respiratoria normal, confirmada mediante pruebas funcionales.

12. Ausencia de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

13. Ausencia de embarazo o lactancia materna.

Asimismo, se han excluido del presente estudio los pacientes que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios de exclusión:

1. Ingesta alcohólica semanal superior a 75 g.

2. Antecedentes de frecuentes cinetosis y/o mareos.

3. Embarazo o lactancia materna.

4. Presencia de neoplasia o antecedentes de cáncer distinto al carcinoma cutáneo basocelular o carcinoma de cérvix *in situ* o carcinoma de mama contralateral.

5. Enfermedad no oncológica significativa, incluida la infección por VIH no documentada, hipertensión no controlada (presión diastólica superior a 115 mmHg), insuficiencia cardíaca congestiva (clase III y IV de la clasificación funcional de la *New York Heart Association* -NYHA) o antecedentes de arritmia cardíaca no controlada.

6. Trastornos psiquiátricos, adictivos o de cualquier tipo, que comprometa la capacidad para otorgar el consentimiento informado verdadero para la participación en el estudio.

7. Cualquier circunstancia que impida que el tratamiento y su seguimiento se realicen según el protocolo establecido, como puede ser la progresión de la enfermedad, la aparición de cardiotoxicidad y el descenso de la FEV por debajo de los límites normales, la toxicidad pulmonar o neurológica grado 3 o superior (según escala de la OMS) y la presencia de cistitis hemorrágica secundaria a la administración de ciclofosfamida.

Cuando los pacientes cumplieran los criterios de inclusión anteriores, el único requisito adicional necesario para su inclusión en el estudio fue la firma de su consentimiento, tras ser informado verbalmente y por escrito, de los objetivos y metodología del presente estudio.

Tratamiento farmacoterapéutico

Las pacientes seleccionadas recibieron tratamiento sistémico adyuvante entre 4 y 6 ciclos de quimioterapia transcurridas, no más de 6 semanas tras la cirugía. Tras la quimioterapia adyuvante, se procedió a la obtención y conservación de las células precursoras hematopoyéticas de sangre periférica y, transcurridas entre cuatro y seis semanas desde la última leucoaféresis, las pacientes ingresaban en el hospital para la administración de dosis altas de quimioterapia y rescate hematopoyético con células precursoras de sangre periférica. La quimioterapia a altas dosis se basa en el esquema STAMP-V, y consta de la administración intravenosa de ciclofosfamida 1,5 g/m²/día, tiotepa 125 mg/m²/día y carboplatino 200 mg/m²/día, en perfusión continua de 24 horas, durante cuatro días seguidos. Tres días después de finalizar la

quimioterapia, se procedió a la reinfusión de las células precursoras de sangre periférica obtenidas mediante la aféresis. La administración de la quimioterapia a altas dosis exigió un tratamiento de soporte basado en la hidratación, alcalinización y diuresis forzada, administración de factores de crecimiento hematopoyético, profilaxis y tratamiento de infecciones oportunistas, y soporte nutricional. La profilaxis antiemética consistió en la administración de antagonistas 5-HT₃, ondansetrón (8 mg cada 8-12 h) o tropisetron (5 mg cada 24 h), junto con dexametasona 4 mg/m² cada 12 horas, durante al menos los 5 días siguientes al inicio de la quimioterapia.

Evaluación de la intensidad de la emesis

La intensidad de la emesis se valoró diariamente mediante una escala basada en el número de episodios eméticos que presentaba el paciente. Mediante esta escala, los pacientes se clasificaron en función del grado de protección emética alcanzado, de la siguiente forma:

1. Protección completa (PCO): 0 vómitos diarios.
2. Protección mayor (PMA): 1 o 2 vómitos diarios.
3. Protección menor (PME): entre 3 y 5 vómitos diarios.
4. Fracaso terapéutico (FRA): más de 5 vómitos diarios.

Desde el punto de vista epidemiológico, la protección contra la emesis puede considerarse como una relación enfermedad-exposición, donde el paciente que experimentó al menos un día de protección menor o fracaso terapéutico, se considera no protegido (protección emética inadecuada), y el paciente que presenta protección completa o mayor durante los días posteriores a la administración de su tratamiento se considera protegido (protección emética adecuada).

Análisis estadístico

La definición operativa de la protección emética, permite dicotomizar esta variable para el desarrollo de un modelo de regresión logística multivariable. 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; 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 (9). El aclaramiento de carboplatino se calculó a partir de la ecuación de Chatelut (10), cuya expresión simplificada para el caso de las mujeres es la siguiente:

$$Cl \text{ (ml/min)} = 0,202 \cdot P + \left[\frac{1,0735 \cdot P \cdot (1 - 0,00446 \cdot E)}{Cr_s} \right]$$

donde P , es el peso corporal expresado en Kg, E es la edad expresada en años, y Cr_s es la creatinina sérica expresada en mg/dL.

El desarrollo del modelo de regresión logística se realizó siguiendo las directrices de Hosmer y Lemeshow (11). Es decir, la identificación de interacciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas, la evaluación de los posibles factores de confusión y la selección final del modelo. En cualquier caso, la estimación de los parámetros de los modelos evaluados se realizó por máxima verosimilitud y para ello se utilizó el programa SPSS versión 9 (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 *odds ratio* (OR) que cuantifica el efecto del aclaramiento de ciclofosfamida sobre la intensidad 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 su OR con el obtenido en el modelo de referencia. De todos los modelos reducidos posibles evaluados, sólo se seleccionaron aquéllos en los que la estimación del OR, 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 seleccionarían aquellos 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 OR 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.

La validez global del modelo de regresión logística desarrollado se evaluó mediante la construcción de las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC –Receiver Operating Curve). Para ello se determinó la sensibilidad y la especificidad asociada a cada uno de los posibles puntos de corte existentes en el ámbito de valores comprendidos entre 0 y 1. Posteriormente, se representó gráficamente en el eje de ordenadas el valor de la sensibilidad (fracción de verdaderos positivos) y en el eje de abscisas el opuesto de la especificidad (fracción de falsos positivos) de cada uno de los posibles puntos de corte. Para estratificar a los pacientes en dos categorías (riesgo alto y riesgo bajo), se seleccionó el punto de corte óptimo mediante el criterio de Mc Neil y cols. (12). Según este criterio la eficiencia en el punto de corte óptimo es igual al cociente existente entre la prevalencia de protección emética adecuada y la prevalencia de protección emética inadecuada. La eficiencia se establece a partir de la relación existente entre la sensibilidad y el opuesto de la especificidad. Finalmente, se comparó la protección emética en función del riesgo asociado a cada paciente mediante el test de Chi-cuadrado. Se asumió la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de P era inferior a 0,05. Por otra parte, la capacidad de clasificación también se evaluó mediante el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (AUC_{ROC}), estimada mediante el método trapezoidal (13).

RESULTADOS

De las 41 pacientes incluidas en el estudio, 36 fueron atendidas en el Hospital Clínico Universitario y 5 en el Hospital Universitario Dr Peset de Valencia. La estadística

descriptiva de las principales características de las pacientes se presenta en la tabla I. En 15 (37%) pacientes se administró ondansetrón 8 mg i.v. cada 8 horas y en 24 pacientes (63%) se administró tropisetron 5 mg cada 24 horas. La intensidad de la emesis permitió clasificar a las pacientes en función del grado de protección emética alcanzado. Así, en la muestra de pacientes estudiada existen 5 (12%) pacientes con protección completa, 9 (22%) pacientes con protección mayor, 17 (41%) pacientes con protección menor y 10 (24%) pacientes con fracaso terapéutico (Fig. 1). La incidencia de protección emética adecuada fue de 34,14% (IC 95: 19,64 a 48,65%).

Tabla I. Características de las pacientes incluidas en el estudio

Población	Media	Desviación estándar	Ámbito
Edad (años)	46,93	8,62	29,65 - 60,79
Peso (kg)	69,97	12,34	45,50 - 99,30
Talla (cm)	158,05	5,14	149,00 - 168,00
SC (m ²)	1,71	0,14	1,37 - 2,05
CL _{CFA} (L/hr)	3,13	0,81	1,85 - 4,86
CL _{CBPT} (mL/min)	97,74	46,03	56,41 - 363,69

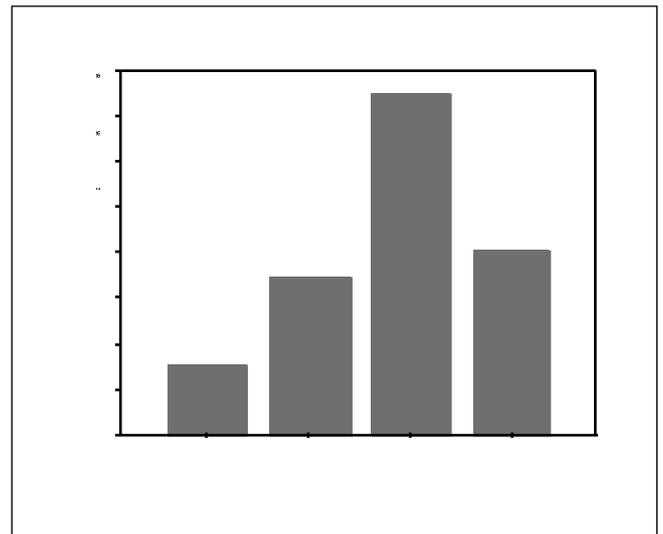


Fig. 1.- Frecuencia absoluta del grado de protección de la emesis.

El análisis univariante de la frecuencia de los vómitos, realizado mediante regresión logística de las variables independientes edad, peso, talla, superficie corporal (SC), antagonista 5HT₃ (anti-5HT₃), aclaramiento de ciclofosfamida (CLCFA) y aclaramiento de carboplatino (CL_{CBPT}) se muestra en la tabla II. El resultado de la prueba de la razón de verosimilitud, evidencia diferencias estadísticamente significativas en la protección antiemética entre la administración de ondansetrón y tropisetron (OR= 3,81,

$p < 0,05$). Las restantes variables parecen no tener influencia sobre la protección emética. Tan sólo se evidencia cierta tendencia a disminuir la protección emética cuando el aclaramiento de ciclofosfamida se incrementa ($p = 0,113$).

Tabla II. Análisis univariante de la intensidad de la emesis

	OR	IC 95%	P
Edad (años)	1,037	0,961 - 1,120	0,349
Peso (kg)	1,004	0,952 - 1,059	0,886
Talla (cm)	0,982	0,865 - 1,115	0,780
SC (m ²)	1,162	0,012 - 109,517	0,948
Anti-5HT ₃ *	3,810	0,974 - 14,906	0,049
CL _{CFA} (L/hr)	0,518	0,224 - 1,197	0,113
CL _{CBPT} (L/hr)	1,009	0,966 - 1,054	0,683

* Referido a la administración de tropisetron.

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 6 posibles interacciones de primer orden mediante esta prueba estadística evidenció la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la predicción de la emesis (RV: 2.559; gl: 6; p: 0.862), y por tanto, determina su exclusión del modelo. De esta forma se obtiene el modelo de referencia, cuyos parámetros se muestran en forma de OR, con su intervalo de confianza del 95% y el grado de significación alcanzado en la tabla III. En esta tabla, se identifica como principal factor de riesgo de alcanzar una protección emética inadecuada, la administración de tropisetron (OR= 11,780, $p < 0,05$). Además, el incremento del aclaramiento de ciclofosfamida supone una mayor probabilidad de alcanzar protección emética adecuada ($p < 0,05$).

En la tabla IV se muestra el OR asociado al aclaramiento de ciclofosfamida, junto con su intervalo de confianza del 95%, para cada uno de los modelos reducidos, cuyo OR no difería en más del 15% su valor en el modelo de referencia. Asimismo, se señalan las variables inde-

Tabla III. Análisis multivariante de la frecuencia de los vómitos: modelo de referencia

	OR	IC 95%	P
Edad (años)	1,036	0,923 - 1,163	0,546
Peso (kg)	0,600	0,167 - 2,160	0,434
Talla (cm)	0,646	0,244 - 1,708	0,378
SC (100·m ²)	1,623	0,486 - 5,418	0,431
Anti-5HT ₃ *	11,780	1,371 - 91,152	0,024
CLCFA (L/hr)	0,297	0,098 - 0,898	0,032
CLCBPT (mL/min)	1,073	0,982 - 1,172	0,116

* Referido a la administración de tropisetron.

pendientes incluidas en cada uno de los posibles modelos reducidos. Además, en esta tabla se muestra la relación entre el límite superior y el límite inferior del intervalo de confianza de 95% del OR asociado al aclaramiento de ciclofosfamida en función del modelo reducido utilizado en la estimación de este parámetro. Esta relación ha sido utilizada para seleccionar el modelo que proporciona una mayor precisión en la estimación de este OR. De esta forma, se seleccionó como modelo final, el modelo 9 que incluye las variables aclaramiento de ciclofosfamida, antagonista 5-HT₃, aclaramiento de carboplatino y la talla, cuyos parámetros se muestran en la tabla 5 en forma de OR, con su intervalo de confianza del 95% y el grado de significación estadística obtenido.

Con la finalidad de observar el efecto combinado de las variables administración de ondansetrón, aclaramiento de ciclofosfamida y aclaramiento de carboplatino en las predicciones del modelo final, se realizaron representaciones gráficas tridimensionales mediante un barrido del aclaramiento de ciclofosfamida y carboplatino. De esta forma es posible obtener los mapas de probabilidad de desarrollar protección menor o fracaso terapéutico que aparecen representados en la figura 2 para una paciente tipo de 158 cm de altura.

Para validar el modelo final se utilizó la metodología de las curvas de rendimiento diagnóstico. Para ello, se obtuvieron las predicciones individuales de la probabilidad de desarrollar una protección emética inadecuada en función de la combinación de las cuatro covariables incluidas en el modelo final. La capacidad predictiva de

Tabla IV. Odds ratio asociado al aclaramiento de ciclofosfamida (OR CL_{CFA}) de los distintos modelos reducidos derivados del modelo de referencia.

Modelo	OR CL _{CFA}	IC 95%	IC _s /IC _i	Edad	Peso	Talla	SC	CL _{CBPT} T
1	0,339	0,114 - 1,007	8,83	X	X	X	X	
2	0,290	0,096 - 0,874	9,07		X	X	X	X
3	0,342	0,124 - 0,941	7,58	X		X	X	
4	0,343	0,125 - 0,940	7,51	X	X	X		X
5	0,346	0,128 - 0,934	7,29		X		X	X
6	0,331	0,120 - 0,914	7,62			X	X	X
7	0,343	0,125 - 0,940	7,51	X	X	X		X
8	0,344	0,126 - 0,937	7,42	X		X		X
9	0,339	0,126 - 0,915	7,28			X		X

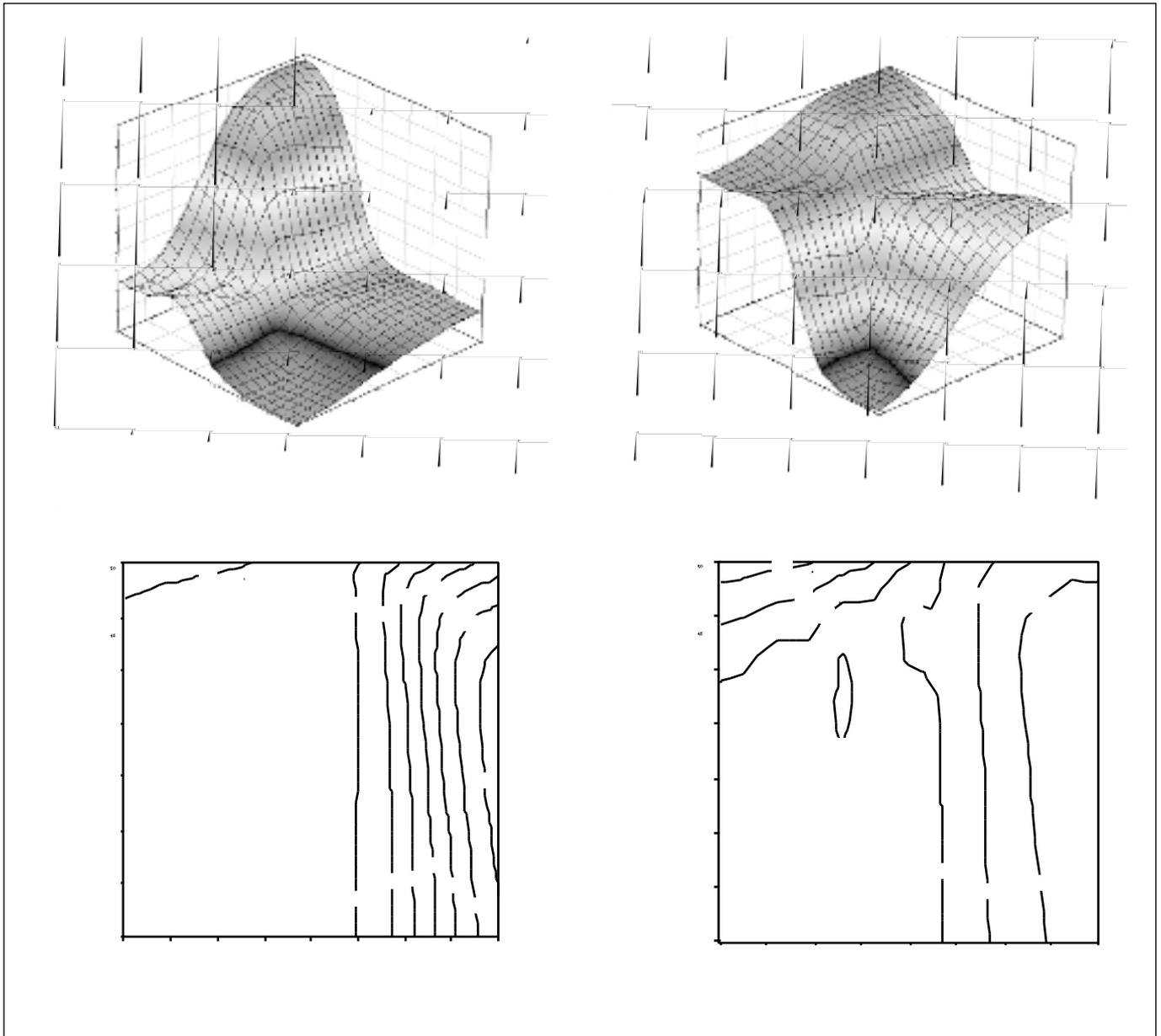


Fig. 2.- Mapas de probabilidad (arriba) y curvas de nivel de probabilidad (abajo) de la protección de emesis aguda post-quimioterapia.

este modelo se valoró mediante la construcción de la curva de rendimiento diagnóstico (Fig. 3) y la selección del punto de corte se realizó según el criterio de McNeil (Fig. 4). El área bajo la curva de rendimiento diagnóstico es 78,57% (IC 95%: 62,97 a 89,82%). Según el criterio de McNeil, el punto de corte óptimo corresponde con un valor de P igual a 0,6 (equivalente a un valor de probabilidad del 60% en la Figura 4). Para este punto de corte, la sensibilidad es 81,5% (IC 95%: 69,6 a 93,3%) y la especificidad es 71,4% (IC 5%: 57,6 a 85,2%). Además, como la prevalencia de protección emética inadecuada de la muestra de pacientes estudiados es 66% (IC 95%: 51,5

a 80,5%), el valor predictivo positivo es 84,6% (IC 95%: 73,5 a 95,6%) y el valor predictivo negativo es 66,7% (IC 95%: 52,3 a 81,2%) (Tabla VI). De esta forma es posible clasificar a los pacientes en dos grupos, en función del riesgo de alcanzar protección emética inadecuada. En este sentido, el porcentaje de pacientes que alcanzan una adecuada protección emética es significativamente mayor en el grupo de bajo riesgo, 66,7%, que en el grupo de alto riesgo, 15,4%. Así, el grado de acuerdo simple se sitúa en el 78% (IC 95%: 65,3 a 90,7%) y la concordancia entre la predicción y el desarrollo de una adecuada protección emética evidenció diferencias estadísticamente significa-

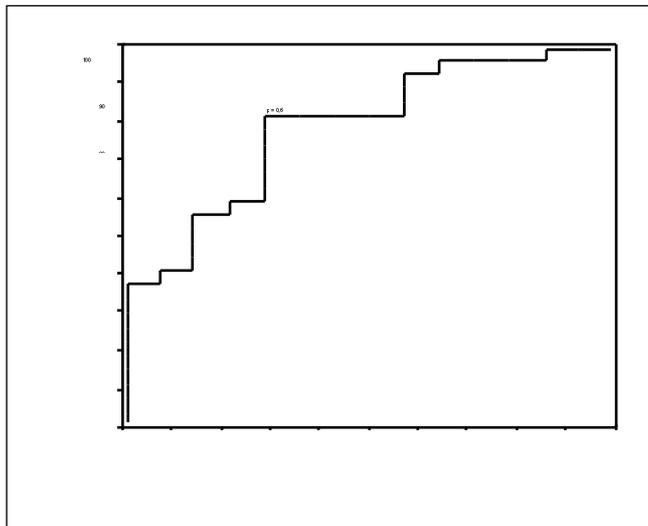


Fig. 3.- Curva de rendimiento diagnóstico para la predicción de protección emética mayor o completa a partir del modelo final desarrollado.

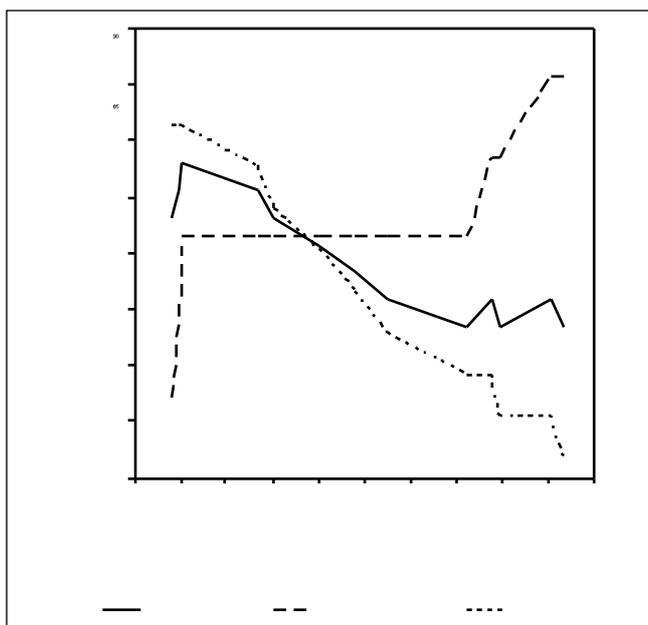


Fig. 4.- Sensibilidad, especificidad y eficiencia de la predicción de protección completa o mayor en función de la probabilidad seleccionada para establecer el punto de corte.

Tabla V. Análisis multivariante de la frecuencia de los vómitos: modelo final

	OR	IC 95%	P
Talla (cm)	0,936	0,806 - 1,087	0,3842
Anti-5HT ₃ *	11,365	1,592 - 81,111	0,0154
CL _{CFA} (L/hr)	0,339	0,126 - 0,915	0,0328
CL _{CBPT} (mL/min)	1,060	0,988 - 1,138	0,1067

* Referido a la administración de tropisetron.

Tabla VI. Tabla de contingencia de la predicción de la protección menor o fracaso terapéutico de la protección emética

		Predicción PCO o PMA		Total
		Sí	No	
PCO o PMA	Sí	10	4	14
	No	5	22	27
Total		15	26	41

$\chi^2 = 11,224, p < 0,002; Kappa=0,52, p < 0,001.$

tivas (Kappa: 0,52; gl: 40; $p < 0,001$). Es decir, en ausencia de azar, el 52% (IC 95%: 36,7 a 67,3%) de las predicciones del modelo final coincidirán con la situación clínica del paciente en lo referente a la emesis.

DISCUSIÓN

El esquema STAMP-V ha demostrado ser un régimen de quimioterapia a altas dosis con una toxicidad extramedular mínima y reversible (14). Este aspecto es fundamental para conseguir bajas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento. La reducción del periodo de pancitopenia y la mejoría en el tratamiento de soporte de las complicaciones hematológicas convierte a la toxicidad extramedular en la limitante y responsable de complicaciones tóxicas de difícil manejo y alta mortalidad (15). Entre la toxicidad extramedular, destaca la emesis postquimioterapia, tanto por su intensidad y como por su duración, por cuanto que determina la calidad de vida del paciente durante su ingreso hospitalario. En la serie de pacientes estudiadas, la incidencia y gravedad de la toxicidad gastrointestinal es similar a la publicada por otros autores (14,15).

Los factores de riesgo asociados con la intensidad de la emesis aguda post-quimioterapia, han sido descritos tras la administración de dosis convencionales de citostáticos. El efecto de estos factores tras la administración de altas dosis de quimioterapia prácticamente no han sido evaluados en la literatura científica. En este sentido, la homogeneidad de las pacientes estudiadas, permite valorar posibles factores de riesgo asociados a la intensidad de la emesis post-quimioterapia a altas dosis como son la edad, el peso, la talla y la superficie corporal, determinantes de la dosis total de los fármacos antineoplásicos; la administración de ondansetrón o tropisetron, principal componente del tratamiento antiemético que reciben los pacientes; y la exposición del organismo a ciclofosfamida y carboplatino, cuantificada de forma inversa, mediante el aclaramiento plasmático. No se consideró la valoración del efecto del control de la emesis en ciclos anteriores, puesto que se trataba de ciclos de quimioterapia convencional, administrados, al menos, dos meses antes de la administración de altas dosis de quimioterapia. En la población estudiada, la escasa prevalencia de mujeres

con elevada ingesta alcohólica y presencia de mareos y/o cinetosis, obligó a excluir del estudio a estas pacientes. Por otro lado, la falta de información referente a las concentraciones plasmáticas de carboplatino en nuestra población, justifica la utilización de modelos farmacocinéticos poblacionales con la finalidad de estimar *a priori* los parámetros farmacocinéticos individuales de carboplatino. Sin embargo, este hecho no fue posible para el tiotepa y, por este motivo, se considera que la variabilidad farmacocinética del tiotepa asociada al desarrollo de protección emética, se encuentra englobada dentro de la variabilidad residual inexplicable.

El análisis de la frecuencia de emesis en las 41 pacientes estudiadas evidenció que el 34,14% (IC 95%: 19,64 a 48,65%), tuvieron una adecuada protección emética, es decir, protección completa o protección mayor durante los días posteriores a la administración del tratamiento antineoplásico. Tras el análisis univariante, la administración de tropisetron aparece como el único factor de riesgo asociado a la protección emética. Así, respecto a los pacientes tratados con ondansetrón, los pacientes que reciben tropisetron tienen una probabilidad de alcanzar una inadecuada protección emética 3,81 (IC 95%: 0,97 a 14,91) veces superior. En este mismo análisis, el efecto del aclaramiento de ciclofosfamida no alcanzaba la significación estadística. De hecho, por cada incremento del aclaramiento de ciclofosfamida de 1 L/h la probabilidad de desarrollar emesis aguda disminuye 1,93 (IC 95%: 0,83 a 4,46) veces. Ahora bien, esta magnitud podría estar sesgada puesto que el análisis univariante no considera los posibles factores de confusión ocasionados por el resto de la variables.

El análisis multivariante confirmó el efecto de confusión que el aclaramiento de carboplatino y la talla ejercen sobre el efecto del aclaramiento de ciclofosfamida. De esta forma, respecto a los pacientes tratados con ondansetrón, la probabilidad de alcanzar una protección emética inadecuada es 11,36 (IC 95%: 1,59 a 81,11) veces superior en los pacientes tratados con tropisetron. Además, por cada incremento del aclaramiento de ciclofosfamida de 1 L/h, la probabilidad de desarrollar emesis aguda disminuye 2,94 (IC 95%: 1,09 a 7,93) veces. La relación existente entre la protección emética, el aclaramiento de ciclofosfamida y la administración de ondansetrón o tropisetron, debe interpretarse en función de la interacción farmacocinética entre ondansetrón y ciclofosfamida, puesto que la administración de ondansetrón provoca una reducción del 42% (IC95%: 10 a 74%) en el aclaramiento plasmático de ciclofosfamida (9).

Así, la probabilidad de alcanzar una protección emética inadecuada en una población de pacientes con una talla de 158 cm y un aclaramiento de carboplatino de 85 mL/min, en función del aclaramiento de ciclofosfamida, presenta distinto perfil cuando se considera la existencia de la interacción farmacocinética (Fig. 5) que cuando no se considera este hecho (Fig. 6). En ausencia de la interacción farmacocinética entre ondansetrón y ciclofosfa-

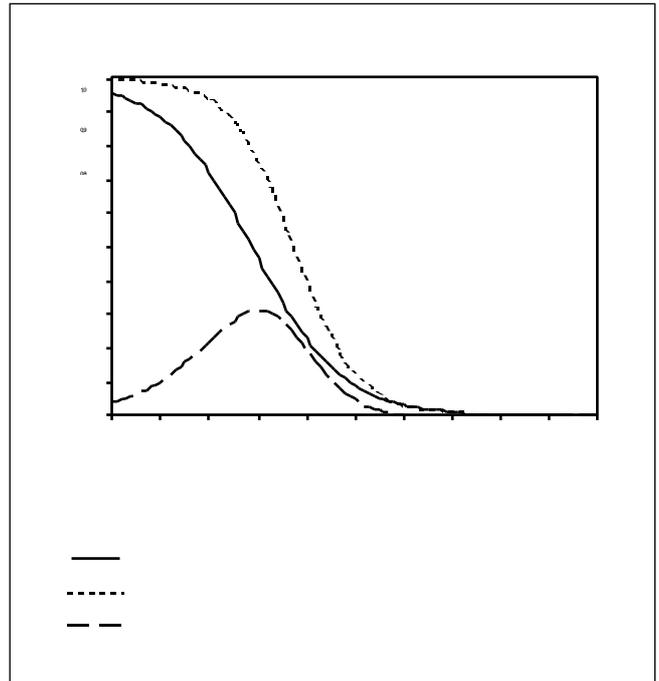


Fig. 5.- Probabilidad de protección emética menor o fracaso terapéutico en función del aclaramiento de ciclofosfamida, en presencia de la interacción farmacocinética ciclofosfamida-ondansetrón.

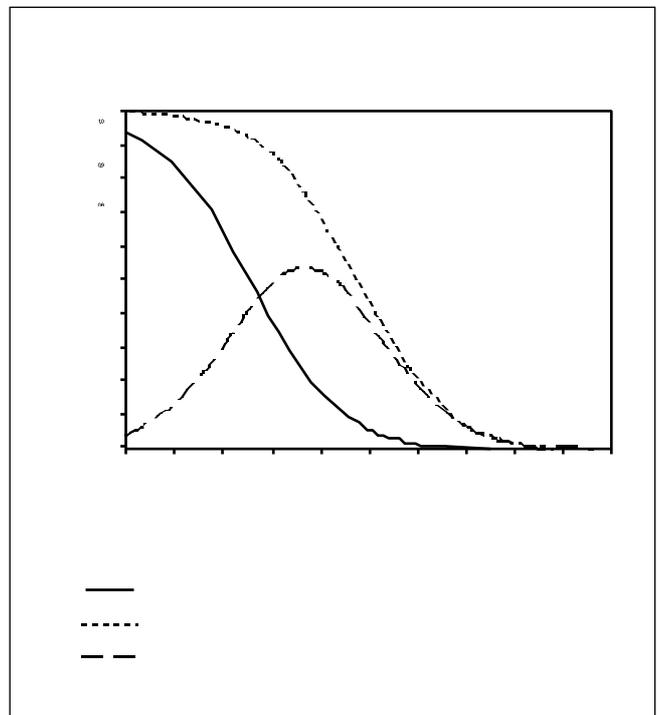


Fig. 6.- Probabilidad de protección emética menor o fracaso terapéutico en función del aclaramiento de ciclofosfamida, en ausencia de la interacción farmacocinética ciclofosfamida-ondansetrón.

mida, es decir, en condiciones ideales (Fig. 7), la diferencia de las probabilidades de alcanzar una protección emética inadecuada cuando se administra tropisetron en lugar de ondansetrón (exceso de riesgo atribuible a la administración de tropisetron), alcanza su valor máximo cuando el aclaramiento de ciclofosfamida es de 3,7 L/h. Para este valor, la probabilidad de tener protección emética adecuada cuando se administra ondansetrón es 70,9% (IC 95%: 47,3 a 86,9%) y 17,7% (IC 95%: 7,4 a 36,5%) cuando se administra tropisetron; es decir, cuando se administra ondansetrón a pacientes con una talla de 158 cm y un aclaramiento de carboplatino de 85 mL/min, la probabilidad de alcanzar protección emética se multiplicaría por 2,83 veces (IC 95%: 1,76 a 4,83). Por tanto, cuando el aclaramiento de ciclofosfamida fuese de 3,7 L/h, el 54% de la incidencia de pacientes que no alcanzan una adecuada protección emética sería atribuible a la utilización de tropisetron. Es decir, entre los pacientes tratados con tropisetron, la proporción de pacientes con una inadecuada protección emética atribuible a este factor sería del 65%.

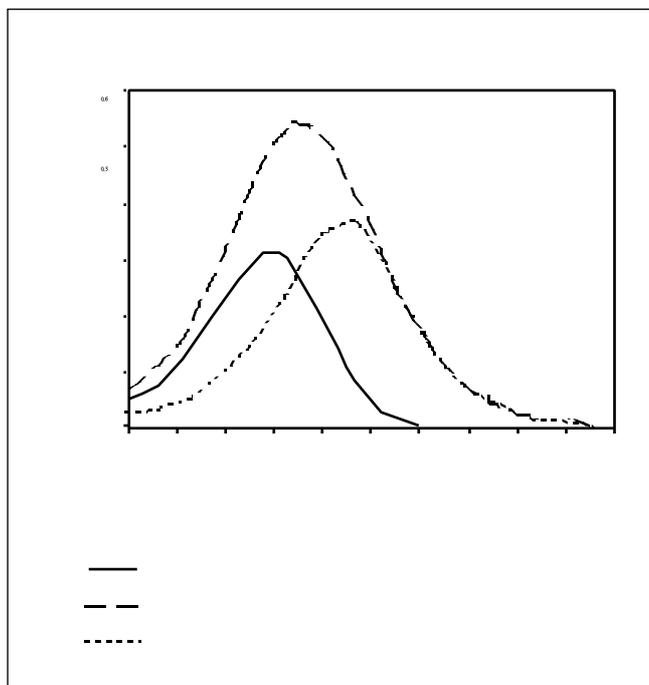


Fig. 7.- Exceso de riesgo atribuible a la administración de tropisetron en presencia (condiciones reales) o la ausencia (condiciones ideales) de la interacción farmacocinética entre ciclofosfamida y ondansetrón.

Ahora bien, la media del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida en los pacientes en tratamiento con ondansetrón es 2,55 L/h y en los pacientes que han recibido tropisetron es 3,33 L/h. En esta situación (condiciones reales) (Fig. 7) la probabilidad de tener una adecuada protección emética es 41,3% (IC 95%: 31,4 a 61,2%) cuando se administra ondansetrón y 12,6% (IC

95%: 4,5 a 30,3%) cuando se administra tropisetron. Por tanto, el efecto antiemético del ondansetrón se ve reducido por la disminución del aclaramiento y, consecuentemente, el incremento de la exposición del organismo a la ciclofosfamida. Así, respecto al tropisetron, el ondansetrón incrementa en 1,49 veces (IC 95%: 1,25 a 1,79) la probabilidad de alcanzar una adecuada protección emética. De esta forma, tan sólo el 28% de la incidencia de pacientes con una inadecuada protección emética, puede atribuirse a la utilización de tropisetron. Es decir, entre los pacientes tratados con tropisetron, la proporción de pacientes con inadecuada protección emética atribuible a este factor es el 33%. En términos medios, la interacción farmacocinética entre el ondansetrón y la ciclofosfamida, disminuye la efectividad antiemética del ondansetrón prácticamente a la mitad. Aún así, la efectividad del ondansetrón continúa siendo significativamente superior a la de tropisetron. Por tanto, a falta de ensayos clínicos comparativos, y a la luz de los resultados encontrados en este estudio, la utilización de ondansetrón en la profilaxis antiemética tras altas dosis de quimioterapia es una alternativa más efectiva que el tropisetron, por cuanto que reduce la intensidad de los episodios eméticos.

Por otra parte, el modelo de regresión logística desarrollado, asume una relación lineal entre el aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida y el logit de la probabilidad de conseguir una adecuada protección emética. Este hecho implica que un incremento en el aclaramiento de ciclofosfamida de 1 L/h aumenta en 2,94 (IC 95%: 1,09 a 7,93) veces la probabilidad de alcanzar una protección emética adecuada. Sin embargo, la existencia de un componente lineal en esta relación no invalida la existencia de otras posibles tendencias y, por tanto, la validez de la linealidad de esta relación debe evaluarse en relación a modelos más flexibles que permitan incluir relaciones más complejas. Así, tomando como referencia el modelo final obtenido, se ha valorado la utilidad de modelizar esta relación mediante un modelo cuadrático (modelo Q), un modelo con *spline* lineal-lineal (modelo L-L) y un modelo con *spline* cuadrático-lineal (modelo Q-L). Los modelos con *splines* sólo consideran un único punto de corte situado en la mediana del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida. La prueba de la razón de verosimilitud no evidenció diferencias estadísticamente entre el modelo final y el modelo Q (RV: 1,738; gl: 1; p: 0,188). Tampoco existieron diferencias con el modelo L-L (RV: 2,78; gl: 1; p: 0,095) ni con el modelo Q-L (RV: 2,086; gl: 2; p: 0,352). En cualquiera de los modelos evaluados (datos no mostrados), se evidenciaba la mayor efectividad del ondansetrón, respecto al tropisetron.

En cualquier caso, la falta de significación puede ser atribuida a una falta de poder estadístico para detectar diferencias significativas entre los modelos evaluados. Por este motivo, se analizó la tendencia del OR en función del aclaramiento medio de ciclofosfamida. Así, tomando como referencia un aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida de 2,5 L/h, la evolución del OR asociada

al desarrollo de protección menor o fracaso terapéutico en función del aclaramiento medio de ciclofosfamida muestra una tendencia en forma de U invertida, con un pico situado entorno a los 2,8 y 3 L/h (Fig. 8). La explicación de este resultado puede deberse a la presencia de los metabolitos de ciclofosfamida. Así, cuando el aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida es relativamente bajo, un incremento en el mismo provocaría mayoritariamente un incremento en la velocidad de formación de metabolitos y, posiblemente, una mayor respuesta tóxica. Una vez se alcanzan valores comprendidos entre 2,8 y 3 L/h, el incremento del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida implicaría mayoritariamente una mayor velocidad de eliminación del organismo de ciclofosfamida y, posiblemente, una menor respuesta tóxica. Es decir, cuando a valores inferiores a 2,8 L/h se produce un incremento del aclaramiento, el correspondiente aumento en la velocidad de formación de los metabolitos predomina sobre la eliminación de la ciclofosfamida del organismo; sin embargo, a valores superiores a 3 L/h cuando se produce un incremento del aclaramiento plasmático medio, la velocidad del proceso de eliminación de ciclofosfamida es mayor que la velocidad de metabolización a compuestos tóxicos. Actualmente, esta hipótesis está siendo contrastada por nuestro equipo de investigación, mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de ciclofosfamida.

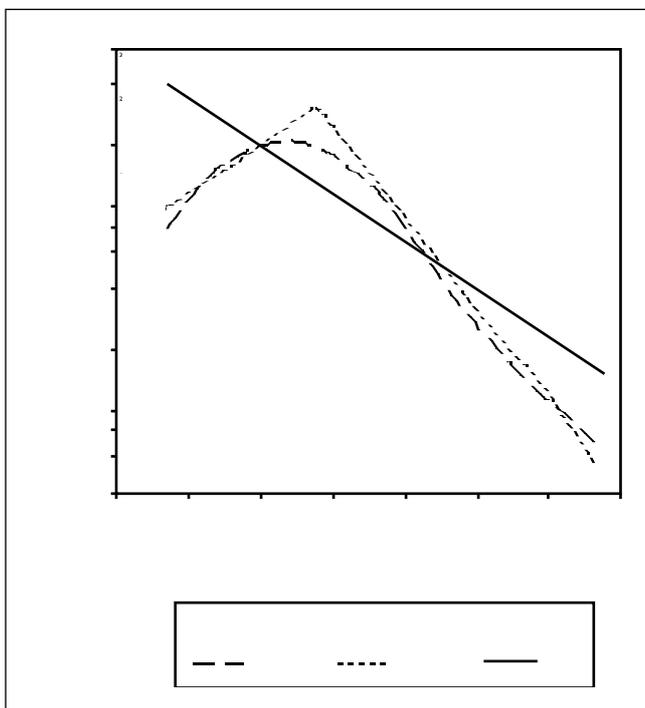


Fig. 8.- Modelización del odds ratio asociada al desarrollo de protección menor o fracaso terapéutico en función del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida. En la figura, se toma como referencia el valor medio del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida, 2,5 L/h. lineal, cuadrática (Q), lineal-cuadrática (L-Q) y cuadrática-cuadrática (Q-Q).

La utilización con fines predictivos del modelo final desarrollado exige su validación. La validez del modelo de regresión logística, como prueba diagnóstica, está condicionada al punto de corte escogido. En consecuencia, la sensibilidad y la especificidad debe ser evaluada en cada uno de los posibles puntos de corte, mediante las curvas de rendimiento diagnóstico (16). De esta forma, es posible observar todos los pares sensibilidad, especificidad, resultantes de la variación continua de los puntos de corte en el rango de resultados observados (Fig. 2), y cuantificar de forma global la validez del modelo final como prueba diagnóstica al obtener la curva de rendimiento diagnóstico. El AUC_{ROC} representa la probabilidad de clasificar correctamente a un par de sujetos a partir de los resultados de la prueba diagnóstica, uno con la condición estudiada y otro sin ella, seleccionados al azar de la población general. En nuestro caso, el AUC_{ROC} del modelo final es 78,6% (IC 95%: 63 a 89,8%) y puede interpretarse de la siguiente forma: un paciente seleccionado al azar del grupo de pacientes que presentan una protección emética adecuada tendrá el 78,6% de las veces una mayor probabilidad de alcanzar una adecuada protección emética que un paciente elegido al azar del grupo de pacientes con inadecuada protección emética. El valor de AUC_{ROC} puede evaluarse según los criterios establecidos por Swets (17). Así, valores comprendidos entre 0,5 y 0,7 indican una baja exactitud, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos y un valor mayor de 0,9 indica una exactitud alta. En este sentido, el valor de AUC_{ROC} obtenido en base al modelo final puede considerarse útil para la predicción de la protección emética.

Respecto a la selección del punto de corte óptimo, es necesario establecer el coste relativo de los falsos positivos y los falsos negativos. Cuando los falsos positivos y los falsos negativos tienen el mismo coste, el punto de corte seleccionado mediante la aplicación del criterio de Mc Neil y cols. equivale al punto de la curva de rendimiento diagnóstico más próximo al vértice superior izquierdo de la misma curva, es decir, al punto más cercano a los valores óptimos de sensibilidad y especificidad. Si los falsos positivos y los falsos negativos no tienen el mismo coste, es necesario calcular el punto de corte que minimiza el coste de los resultados erróneos (18). En nuestro caso, se decidió asumir el mismo coste para los falsos positivos que para los falsos negativos.

Por otra parte, los niveles adecuados de sensibilidad y especificidad dependen de los objetivos que se pretenden conseguir con la prueba diagnóstica. En este sentido, Galen y Gambino proponen varios postulados relativos a la elección práctica de las características de una prueba diagnóstica. Se deben seleccionar pruebas diagnósticas de elevada sensibilidad cuando la enfermedad sea grave, pero curable, y no puede pasar inadvertida; o cuando los resultados falsos positivos no suponen para el paciente ningún traumatismo psicológico, ni económico. Por el contrario, la selección de una prueba con elevada especificidad debería realizarse cuando se trate de diagnosticar

enfermedades graves, prácticamente incurables, en cuyo caso es de gran importancia descartar que se padece la enfermedad, o cuando un resultado falso positivo supone para el paciente un traumatismo psicológico o económico grave. Deberá utilizarse una prueba con alto valor predictivo positivo cuando el tratamiento de los falsos positivos pueda tener consecuencias graves (19). Las normas de Galen y Gambino, unidas al criterio de Mc Neil, permitieron seleccionar como punto de corte óptimo un valor de p igual a 0,6. Este punto de corte es útil para la predicción de la protección emética, y aunque no puede considerarse como un test altamente discriminante en función de los valores de sensibilidad o especificidad, sí se presenta como una variable con un cociente de probabilidad para los resultados positivos y una probabilidad post-test aceptable (20). Además, el grado de concordancia alcanzado entre la predicción de modelo final y el desarrollo de protección menor o fracaso terapéutico puede catalogarse como aceptable ya que la concordancia encontrada se sitúa entre el 40-60% (21).

Estos resultados deben interpretarse con cautela por cuanto que la prevalencia de protección menor o fracaso terapéutico en esta población es del orden del 66%. La

aplicación de este modelo con fines predictivos en situaciones donde la prevalencia pueda variar de forma notable puede ocasionar un incremento de resultados falsos. En este sentido, si se desea implementar el modelo final como prueba diagnóstica, debe evaluarse su utilidad en base a la prevalencia existente y adaptar el punto de corte óptimo a la población de pacientes en la que se va aplicar. Desde el punto de vista práctico, el principal inconveniente de este modelo predictivo es la necesidad de una estimación exacta y precisa del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida. Para ello no sólo es necesaria la monitorización de la concentraciones de este fármaco, sino también la implementación de la estimación bayesiana del aclaramiento plasmático medio de ciclofosfamida. De hecho, la utilización del modelo una vez finalizada la administración de la quimioterapia carece de sentido por cuanto que la verdadera utilidad clínica se consigue con la identificación temprana de pacientes con problemas relacionados con el tratamiento antiemético. Desde esta perspectiva, es necesario valorar la utilidad de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de ciclofosfamida, tanto en términos clínicos como económicos.

Bibliografía

- Jiménez NV, Pérez-Ruixo JJ, Medina CA, Llopis MC. Estado actual de la individualización posológica de la quimioterapia antineoplásica. *Farm Hosp* 1999; 23: 145-57.
- Aapro MS. Cost and benefits of antiemetic therapy. *Support Care Cancer* 1994; 2: 304-6.
- Plosker GL, Milne RJ. Ondansetron: a pharmacoeconomic and quality-of-life evaluation of its antiemetic activity in patients receiving cancer chemotherapy. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 285-304.
- American Society of Health-System Pharmacist. 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.
- American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971-94.
- Catalán JL. Modelado de la protección emética aguda en pacientes con cisplatino a altas dosis. [Tesis Doctoral]. Valencia; 1998.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103-9.
- Pérez-Ruixo JJ, Llopis MC, Casabo VG, Jiménez NV. Factores de riesgo asociados con la emesis postquimioterapia en pacientes con cáncer de mama (II): análisis de la duración de la emesis. *Farmacia Hospitalaria* (pendiente de publicación).
- Pérez-Ruixo JJ. Modelado farmacocinético-farmacodinámico de ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. [Tesis Doctoral]. Valencia; 2000.
- Dufull S, Robinson BA. Clinical pharmacokinetics and dose optimization of carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 161-83.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley, 1989.
- Mc Neil BJ, Keeler E, Adelstein SJ. Primer on certain elements of medical decision making. *N Engl J Med* 1975; 293: 211-5.
- Burgueño MJ, García-Bastos JL, Gonzale-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de pruebas diagnósticas. *Med Clin* 1995; 104: 661-70.
- Antman K, Rowlings PA, Vaughan W, et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1870-9.
- 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.
- Schumacher GE, Barr JT. Applying decision analysis in therapeutic drug monitoring: using receiver-operating curves in comparative evaluations. *Clin Pharm* 1986; 5: 239-46.
- Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-93.
- Sackett DL, Haynes RB, Tungwell P. *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Díaz Santos, S.A.; 1989.
- Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses. Nueva York: J Wiley and Sons, Inc. 1975.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to medical literature. VI. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994; 271: 703-7.
- Seigel DG, Podgor MJ, Remaley NA. Acceptable values of kappa for comparison of two groups. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 571-7.