



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**ONCOLOGÍA MÉDICA
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE**

**ESQUEMA ANTIEMÉTICO COMBINADO CON PALONOSETRÓN UNA
DOSIS VS DOS DOSIS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER
SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETÓGENICA CON
CISPLATINO FRACCIONADO EN 2-5 DÍAS.**

**GRADUACION CON TESIS O TESINA
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA (ONCOLOGÍA MÉDICA)**

**PRESENTA:
DRA. NORA HILDA CHAVEZ HERNÁNDEZ**

**TUTOR ASESOR DE TESIS:
DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DE 2013

NÚMERO DE REGISTRO: 432.2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. AURA ERAZO VALLE
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA
MEDICA DEL CENTRO MÉDICO 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
ASESOR DE TESIS

DRA. NORA HILDA CHÁVEZ HERNÁNDEZ
AUTOR

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Edmundo Chávez y Nora Hilda Hernández por apoyarme en todos mis logros, sin ellos no serían posibles.

A Marco, mi esposo, quien es mi compañero de vida, mi alegría, mi amor.

A mis profesores, quienes han sido una inspiración y modelo a seguir, y me han dado herramientas para la vida de forma desinteresada.

A las Dras. Aura Erazo y Guadalupe Cervantes por creer en mí, y ser un ejemplo admirable de mujeres en la Oncología. A la Dra. Patricia Cortés por hacerme participe de sus ideas, e impulsarme a nuevos proyectos. Al Dr. Fernando Aldaco por tomarnos en serio, y a pesar de nuestros errores, ayudarnos a formarnos. A las Dras. Laura Torrecillas y Guadalupe Díaz quienes mediante método socrático enriquecían nuestro conocimiento en la consulta. A la Dra. Perla Pérez quien fue ese primer rostro amable que me recibió llena de nerviosismo en mi entrevista, y desde entonces ha continuado su labor guiándonos. Al doctor Alejandro Juárez con quien aprendí tanto de la individualización del tratamiento como otras facetas de la Oncología.

A mis compañeros: David Acosta, Alexandro Martínez, Denise Añorve, Nora Sobrevilla, Gredel Portela; con quienes he recorrido este camino, en salud y enfermedad, en tristeza y alegría, en conclusión en crecimiento como hermanos.

A Brenda Carbajal quien me trató con comprensión y solidaridad cuando más lo necesitaba.

ÍNDICE

Resumen.....	2
Summary.....	4
Antecedentes.....	7
Pacientes y métodos.....	11
Resultados.....	20
Discusión.....	26
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31

RESUMEN

Antecedentes: . La combinación de fármacos antieméticos (Aprepitant, un inhibidor 5HT₃ y esteroide, en el día 1 de tratamiento) ha mostrado resultados moderados en el control de emésis, pero cuando se fracciona la dosis de cisplatino entre 3 a 5 días el control de emésis es muy bajo.

Estudios fase II y una revisión retrolectiva de la experiencia del servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre sugieren que la administración de una dosis adicional de un inhibidor 5HT₃ (Palonosetrón) en el día 3 de la quimioterapia fraccionada, podría controlar la emésis tardía.

Considerando que el tratamiento profiláctico antiemético combinado con una dosis extra de Palonosetrón ha mostrado bajo control de emésis cuando la quimioterapia altamente emetogénica se fracciona a 3-5 días y que nuestra experiencia y la de algunos estudios fase II han mostrado mejor control de emésis con una dosis extra de Palonosetrón, planteamos el siguiente estudio.

Pacientes y métodos: se incluyeron del 8 de Octubre del 2012 al 28 mayo del 2013, pacientes hombres y mujeres, mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de cáncer sometidos a Quimioterapia Altamente Emetogénica con cisplatino fraccionado en 2-5 días. Requiriéndose que contasen con adecuada función renal y hepática. Estos pacientes fueron sometidos a un estudio prospectivo aleatorizándoles a cualquiera de 2 esquemas antieméticos: Esquema PAD₁: Aprepitant (125 mg VO día 1; 80 mg día 2 y 3), Dexametasona (12 mg IV día 1, 8 mg IV 2 al último día que recibiera quimioterapia IV) y Palonosetrón (0.25 mg IV día 1

de quimioterapia altamente emetogénica), Esquema PAD1Y3: Aprepitant (125 mg VO día 1; 80 mg día 2 y 3), Dexametasona (12 mg IV día 1, 8 mg IV 2 al 5 día) y Palonosetrón (0.25 mg IV día 1 y 3 de ciclo de quimioterapia altamente emetogénica). A los pacientes se les dio un diario a llenar en el cual indicarían si habían presentado en alguno de los días del ciclo de quimioterapia los siguientes efectos adversos: vómito, náusea, constipación, cefalea, singulto; dicho diario sería recogido en su siguiente cita. Se permitió el uso de metoclopramida en caso de náusea. El objetivo primario fue control de emesis tardía.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes, de los cuales 27 (81%) llenaron y devolvieron su diario. 13 del grupo que recibió el esquema antiemético PAD1, 14 del grupo que recibió el esquema antiemético PAD 1Y3. En el brazo que recibió el esquema PAD1: 4 eran mujeres y 9 hombres, 3 pacientes recibieron cisplatino fraccionado en 5 días, 10 en 2 días, todos lo recibieron en combinación con 1 o 2 fármacos de quimioterapia. En el grupo que recibió el esquema PAD1Y3: 5 eran mujeres y 9 eran hombres, 2 pacientes recibieron cisplatino fraccionado en 3 a 5 días y 12 cisplatino fraccionado en 2 días, todos los pacientes recibieron cisplatino en combinación con 1 o 2 fármacos de quimioterapia. La emesis tardía se presentó en 3 pacientes (21.4%) que recibieron el esquema PAD1Y 3, todas mujeres, grado 1 en 2 de ellas una de las cuales recibió cisplatino 2 días y la otra 3; una paciente con osteosarcoma etapa clínica IV que recibió cisplatino 2 días combinado con doxorubicina presentó náusea y emesis tardías grado 4 ambas, desarrollando insuficiencia renal aguda y requiriendo hospitalización. En el grupo que recibió el

esquema PAD1 la emesis tardía se presentó en 5 pacientes (38.5%), de ellos 3 eran mujeres y 2 hombres, uno de los pacientes hombres había recibido cisplatino 5 días, el otro y las mujeres lo recibieron por 2 días; la emesis tardía fue grado 1, excepto en una paciente con cáncer de laringe que recibió cisplatino 2 días combinado con cisplatino y 5Fluoruracilo y requirió hospitalización por 4 días por emesis

Discusión: Se encontró una tendencia a la mejoría en cuanto a emesis tardía (21.4 vs 38.5%) con la administración de una segunda dosis de palonosetrón agregada al esquema de palonosetrón en día 1 intravenoso, Aprepitant 3 días vía oral y dexametasona todos los días que se diese quimioterapia intravenosa. Esta tendencia no se puede concluir que sea significativa dada la cantidad de pacientes que se logró reclutar, el uso de otros medicamentos no indicados por el médico, por parte de los pacientes; además muchos pacientes requirieron al uso de metoclopramida

Palabras clave: palonosetrón, emesis, cisplatino.

SUMMARY

Background: Antiemetic drug combination (Aprepitant, 5HT₃ inhibitor and steroid, on day 1 of treatment) showed moderate results in the control of emesis but when fractionated cisplatin dose between 3 to 5 days the control of emesis is low. Phase II studies and a review of the retrolective experience in Medical Oncology at the national medical center “20 de Noviembre” suggest that administration of an

additional dose of 5HT₃ inhibitor (Palonosetron) on day 3 of fractionated cisplatin chemotherapy could control delayed emesis.

Considering that prophylactic antiemetic therapy combined with an extra dose of Palonosetron has shown better control of emesis when highly emetogenic chemotherapy is fractionated to 3-5 days and that our experience and that of phase II studies have shown better control of emesis with palonosetron extra dose, we propose the following study.

Patients and methods: patients were included from October 8th, 2012 to May 28, 2013; male and female, over 15 years old, diagnosed with cancer undergoing highly emetogenic chemotherapy with cisplatin fractionated in 2-5 days. Requiring that they had adequate renal and hepatic function. These patients underwent a prospective randomization to any of 2 antiemetic schemes: Scheme PAD1: aprepitant (125 mg PO day 1; 80 mg day 2 and 3), dexamethasone (12 mg IV day 1, 8 mg IV 2nd to last day in which received IV chemotherapy) and Palonosetron (0.25 mg IV 1st day of highly emetogenic chemotherapy), Scheme PAD1Y3: aprepitant (125 mg PO day 1; 80 mg day 2 and 3), dexamethasone (12 mg IV day 1, 8 mg IV 2 5 day) and Palonosetron (0.25 mg IV on day 1 and 3 of highly emetogenic chemotherapy cycle). Patients were given a diary to fill in which they would indicate whether they had suffered in any of the chemotherapy cycle days the following side effects: vomiting, nausea, constipation, headache, Singultus; this diary would be picked up at their next appointment. The use of metolcopramide was allowed if nausea. The primary endpoint was delayed emesis control.

Results: We included 33 patients, of whom 27 (81%) filled out and returned his diary. 13 in the group receiving antiemetic PAD1 scheme, 14 in the group receiving antiemetic PAD1Y3 scheme. In the arm that received PAD1 Scheme 4 were women and 9 men, 3 patients received fractionated cisplatin in 3 to 5 days, 10 in 2 days, all received it in combination with 1 or 2 chemotherapy drugs. In the group receiving PAD1Y3 scheme: 5 were women and 9 were men, 2 patients received fractionated cisplatin in 5 days and 11 receiving fractionated cisplatin in two days, all patients received cisplatin in combination with 1 or 2 chemotherapy drugs. The delayed emesis occurred in 3 patients (21.4%) receiving PAD1Y3 scheme, all women. Grade 1 in 2 of them one of which received cisplatin two days and the other received cisplatin 3 to 5 days. A patient with clinical stage IV osteosarcoma who received cisplatin 2 days combined with doxorubicin presented nausea and late emesis grade 4 both, and developed acute renal failure requiring hospitalization. In the group receiving PAD1 scheme 5 patients (38.5%) presented delayed emesis, of which 3 were women and 2 men, one of the male patients had received cisplatin 5 days, the other man and the women received cisplatin for 2 days; delayed emesis was grade 1, except in a female patient with larynx cancer who received cisplatin 2 days combined with cisplatin and 5Fluoruracilo and required hospitalization for 4 days by emesis

Discussion: There was a trend for improvement in terms of delayed emesis (21.4 vs 38.5%) with the administration of a second dose of palonosetron added to scheme of 1 day intravenous palonosetron, aprepitant orally 3 days and intravenous dexamethasone every day in which the patient received chemotherapy. This trend

can not be concluded to be significant given the number of patients who were successfully recruited, the use of other drugs unprescribed used by patients, as well many patients required the use of metoclopramide

Keywords: palonosetron, emesis, cisplatin.

ANTECEDENTES

La emesis es uno de los efectos adversos más importantes de la quimioterapia, cuya aparición y gravedad repercute directamente en el apego al tratamiento y en la evolución clínica de los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento. Para prevenir náusea y vómito agudo en una quimioterapia de alto riesgo emetogénico, se recomienda un régimen de tres drogas, Aprepitant, esteroides (Dexametasona) y un inhibidor 5HT₃ (Palonosetrón), considerándose en la actualidad con un nivel de evidencia IA. (1)

A pesar del relevante progreso alcanzado en los últimos 20 años, el vómito y especialmente la náusea, continúan siendo dos de los más perturbadores efectos secundarios de la quimioterapia. A fines de los años 90s, varias organizaciones especializadas publicaron recomendaciones para la profilaxis antiemética óptima en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia. La reunión en 2004 y 2009 de la sociedad europea de Oncología Médica (ESMO) y la asociación multinacional

de cuidados de soporte en cáncer (MASCC) emitió una clasificación de agentes de quimioterapia intravenosos en 4 grados: Alto, moderado, bajo y mínimo, reconociendo que la combinación comúnmente utilizada de agentes moderadamente emetogénicos como la ciclofosfamida y doxorubicina, crean una combinación potencialmente emetogénica y la combinación de cisplatino, mecloretamina, estreptozotocina, ciclofosfamida, carmustina y dacarbazina tiene alto potencial emetogénico (>90%).

Para el control de náusea y vómito agudo inducido por Quimioterapia Altamente Emetogénica (QAE), diversos estudios fase II informan buena eficacia con la combinación de Aprepitant, esteroides y un antagonista 5HT₃ (Palonosetrón), sin embargo, cuando la administración de quimioterapia altamente emetogénica se aplica en forma fraccionada (3-5 días) propicia la presencia de náusea y vómito tardío, el cual ha sido difícil tratar eficazmente con el esquema antiemético mencionado.

El Aprepitant, es un antagonista de receptor de neurocinina (NK) potente y selectivo, que ha mostrado mejor efectividad de su actividad antiemética aguda cuando se combina a un antagonista de receptor de 5HT₃ (1 dosis) más dexametasona. Estos hallazgos fueron observados igualmente en dos estudios fase III, en los cuales se utilizó Ondansetrón adicional a la terapia antiemética convencional.

Prácticamente todos los estudios concuerdan en que no hay diferencias en términos de eficacia entre los diferentes antagonistas de receptor de 5HT₃ (Dolasetrón, Granisetrón, Ondansetrón y Tropisetrón), aunque un estudio reciente con 1114 pacientes comparó Palonosetrón (0.75mg I.V.) con Granisetrón

(40mcg/kg I.V.), ambos combinados con dexametasona al días 2-3, informando respuesta completa a la náusea y vómito con ambos fármacos en las primeras 24 horas, pero significativamente superior con Palonosetrón en los días 2-5 (56.8% vs 44.5%).

Aproximadamente el doble de pacientes que experimentan emesis durante las primeras 24 horas posterior a cisplatino desarrollaran emesis tardía, comparado a los pacientes sin emesis aguda, por lo que se acepta que todos los pacientes que reciben cisplatino debe recibir antieméticos para prevenir náusea y vomito tardío. La eficacia de Aprepitant contra la emesis tardía ha sido evaluada en 3 estudios doble ciego concluyendo una respuesta completa en el control de emesis tardía (días 2-5) de 75%, 68% y 74% respectivamente.

Fármacos antieméticos:

- Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por receptores de sustancia P neurocinina 1 humana, que es un péptido que actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central a nivel del área postrema. Es metabolizado por la vía de CYP3A4 a nivel hepático. Su vida media terminal es de 9-13 horas. Se une en un 95% a proteínas del plasma. Su biodisponibilidad absoluta media es de 60-65% y no se ve afectada por consumo concomitante de alimentos (7). Su modo de administración es oral. Está contraindicado en caso de hipersensibilidad a fosaprepitant, aprepitant (8). Como efectos adversos puede presentar: constipación, diarrea, cefalea (9).

- Palonosetrón es un antagonista de receptor de 5HT₃, a nivel del centro de emésis encefálico, que difiere de otros medicamentos de su clase, dado que presenta mayor afinidad por el receptor y tiene mayor vida media (40 horas). Es el único de su clase aceptado para profilaxis de emésis tardía inducida por quimioterapia. Sus efectos adversos posibles son: cefalea y constipación. Después de su administración, su eliminación es lenta y ocurre después de un descenso en sus niveles plasmáticos. Tiene un volumen de distribución de 8.3 l/kg, con aproximadamente 62% de unión a proteínas plasmáticas. Después de una sola dosis intravenosa, 40% es excretado sin cambios por la orina después de 144 horas (10). El metabolismo de Palonosetrón es dado por CYP2D6 primordialmente y de forma secundaria por 3A y 1A2. Las curvas de concentración plasmática de Palonosetrón administrado con o sin aprepitant, son prácticamente idénticas (7)
- Dexametasona es un agonista glucocorticoide sintético que actúa uniéndose a receptores citoplasmáticos específicos. Este complejo se une a elementos de respuesta en el DNA, lo que resulta en modificación de la transcripción de genes y por tanto en la modificación de síntesis de proteínas. Se une a proteínas en un 70%. Su vida media de 36 horas. (11). Su metabolismo es hepático por CYP3A4. En estudios fase II, aprepitant aumento el área bajo la curva de dexametasona 2.3 veces. Subsecuentemente se ha disminuido su dosis en estudios fase III (7) Dexametasona tiene utilidad en la profilaxis de la emesis aguda y tardía (12)

PACIENTES Y MÉTODOS

En este estudio de tipo experimental, muestreo aleatorio, homodémico, prospectivo, prolectivo, longitudinal y evaluación abierta se incluyeron del 8 de Octubre del 2012 al 28 mayo del 2013, pacientes hombres y mujeres, mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de cáncer sometidos a Quimioterapia Altamente Emetogénica con cisplatino fraccionado en 2-5 días. Requiriéndose que contasen con adecuada función renal y hepática. Estos pacientes fueron sometidos a un estudio prospectivo aleatorizándoles a cualquiera de 2 esquemas antieméticos: Esquema PAD1: Aprepitant (125 mg VO día 1; 80 mg día 2 y 3), Dexametasona (12 mg IV día 1, 8 mg IV 2 al último día que recibiera quimioterapia IV) y Palonosetrón (0.25 mg IV día 1 de quimioterapia altamente emetogénica), Esquema PAD1Y3: Aprepitant (125 mg VO día 1; 80 mg día 2 y 3), Dexametasona (12 mg IV día 1, 8 mg IV 2 al 5 día) y Palonosetrón (0.25 mg IV día 1 y 3 de ciclo de quimioterapia altamente emetogénica). A los pacientes se les dio un diario a llenar en el cual indicarían si habían presentado en alguno de los días del ciclo de quimioterapia los siguientes efectos adversos: vómito, náusea, constipación, cefalea, singulto; dicho diario sería recogido en su siguiente cita. Se permitió el uso de metoclopramida en caso de nausea. El objetivo primario fue control de emesis tardía.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes que reciban quimioterapia cisplatino 75/m² fraccionado en 2 a 5 días que reúnan los siguientes criterios:

1. Mayores de 15 y menores de 70 años de edad.
2. Con depuración de creatinina mayor o igual a 50ml/min

3. Con enzimas hepáticas: AST y ALT menor a 1.5 veces el límite superior de laboratorio.
4. Hemoglobina \geq 10 g, plaquetas mayores de 100 000 mm³, neutrófilos de al menos 1500.
5. Adecuada tolerancia a la vía oral o dieta por gastrostomía.
6. Contar con consentimiento informado firmado.
7. Mujeres en edad fértil con prueba negativa de embarazo y contar con un método de planificación familiar
8. Capacidad intelectual y neurológica para llenar diario de tratamiento

Se excluyeron pacientes con: consumo activo de marihuana, LSD, cocaína, anfetaminas, diagnóstico de hipertensión intracraneal (TAC y/o IRM), metástasis conocida a Sistema Nervioso Central, antecedente de emesis grado 3/4 previo a ingresar al protocolo, obstrucción de tubo digestivo, recibiendo radioterapia concomitante, con hipercalcemia, hipercalemia o síndrome lisis tumoral, con diabetes mellitus descompensada, con náusea y/o vomito anticipatorio, con contraindicación para recibir esteroides, con consumo de alcohol actualmente mayor a 100gr/día

Se consideraron criterios de eliminación a pacientes con deseos de no continuar en el estudio, pacientes que recibieron menos de 75mg/m² o por menos de 2 días, ningún paciente fue eliminado.

El objetivo primario fue determinar la eficacia en el control de emesis tardía, del esquema Aprepitant, dexametasona y Palonosetrón 2 dosis (días 1 y 3 días del ciclo de quimioterapia altamente emetogénica) y del esquema Aprepitant, dexametasona y Palonosetrón 1 dosis (el día 1 del ciclo de quimioterapia altamente emetogénica) en pacientes con cáncer sometidos a Quimioterapia Altamente Emetogénica(QAE) con cisplatino 75-100mg/m² fraccionado a 2- 5 días.

Las variables estudiadas fueron: Edad, género, tipo de cáncer, tipo de quimioterapia, náusea temprana (en las primeras 24 horas) y tardía (posterior a 24 horas de la aplicación de cisplatino), vómito temprano (en las primeras 24 horas) y tardío (posterior a 24 horas de aplicación de dosis de cisplatino), constipación, cefalea y singulto.

Descripción del estudio: Los pacientes se reclutaron en hospitalización antes de iniciar su primer ciclo de quimioterapia altamente emetogénica. A los que cumplieron con los criterios de selección se les invitó a participar en el estudio, explicándoles las características del mismo, firmando carta de consentimiento informado. Fueron sometidos de forma prospectivo aleatorización estratificada respecto a si recibirían 1 o 5 días de fraccionamiento de cisplatino, simple secuencial, a cualquiera de 2 esquemas antieméticos: Esquema PAD1: Aprepitant (125 mg VO día 1; 80 mg día 2 y 3), Dexametasona (12 mg IV día 1, 8 mg IV 2 al último día que recibiera quimioterapia IV) y Palonosetrón (0.25 mg IV día 1 de quimioterapia altamente emetogénica), Esquema PAD1Y3: Aprepitant (125 mg VO día 1; 80 mg día 2 y 3), Dexametasona (12 mg IV día 1, 8 mg IV 2 al 5 día) y

Palonosetrón (0.25 mg IV día 1 y 3 de ciclo de quimioterapia altamente emetogénica).

Todos los pacientes recibieron canalización de alguna de sus venas de miembros superiores con catéter intravenoso calibre 24 G y se mantuvo permeabilizado con solución fisiológica a goteo bajo durante la administración de la quimioterapia. Los esquemas antes mencionados se iniciaron 30 minutos previos a la administración de la Quimioterapia Altamente Emetogénica, la cual fue prescrita por el oncólogo médico tratante.

ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ALTAMENTE EMETOGENICA:

Los esquemas de quimioterapia se aplicaron de forma intravenosa, de forma hospitalaria, incluyendo cisplatino 75-100mg/m², fraccionado en 2-5 días de la siguiente manera:

- Esquema BEP: Bleomicina 30 U IV en días 2, 9 y 16, I.V., etoposido 100mg/m² en días 1-5 I.V., cisplatino 100mg/m² fraccionado en días 1-5 I.V.
- Esquema EP: etoposido 100mg/m² en días 1-5 I.V., cisplatino 100mg/m² fraccionado en días 1-5 I.V.
- Esquema EPID: etoposido 80-100mg/m² D1-D3, cisplatino 80-100mg/m² fraccionado en 3 días, ifosfamida 5gr/m² fraccionado en 3 días, Dexametasona 24mg D1-3. En este caso se omitiría la dosis de dexametasona del esquema antiemético.
- Esquema TPF: Docetaxel 75mg/m² IV en día 1, cisplatino 75-100mg/m² I.V. fraccionado en 2 días, 5FU 1000mg/m² para 24 horas en los días 1-4 I.V.

Los eventos adversos se buscaron intencionadamente por los responsables del estudio diariamente en los tres turnos a través de interrogatorio directo con los pacientes, en lo descrito en las hojas de enfermería y en las notas médicas del expediente clínico. Cuando se identificó la presencia de algún evento adverso se inició tratamiento específico inmediato y se mantuvo en vigilancia estrecha hasta la desaparición del mismo.

Así mismo, a los pacientes se les dio un diario a llenar en el cual indicarían si habían presentado en alguno de los días del ciclo de quimioterapia los siguientes efectos adversos: vómito, náusea, constipación, cefalea, singulto; dicho diario sería recogido en su siguiente cita. Se permitió el uso de metoclopramida en caso de náusea. El objetivo primario fue control de emesis tardía.

Los efectos adversos se catalogaron según la clasificación de la CTCAE como Grado 1 (G1), Grado 2 (G2), Grado 3 (G3) grado 4 (G4). Los efectos adversos G1 son aquellos que no interfieren con la vida diaria del individuo. Los G2 los que interfieren con las actividades diarias del individuo pero no con sus cuidados personales. Los G3 son aquellos que requieren hospitalización y/o interfieren con su autocuidado. Los G4 ponen en riesgo la vida o la función de algún órgano. Efecto adverso grado 5 ocasiona la muerte.

En caso de que un paciente presentase náusea G2 o mayor o vómito en cualquier grado se permitía el uso de metoclopramida.

En caso de que un paciente presentase datos sugerentes de ansiedad asociados a vómito se permitía el uso de benzodiazepina, sólo un paciente lo requirió

En caso de constipación se utilizaron senósidos AB. En caso de cefalea se permitía el uso de paracetamol.

La eficacia se evaluó mediante las respuestas de los pacientes en sus diarios respecto a vómito y náusea, siendo estos marcados por los días en que aparecieron permitiendo su evaluación en cuanto a si fueron tempranos o tardíos. La seguridad se evaluó mediante las respuestas de los pacientes en sus diarios respecto a constipación, cefalea y singulto, y mediante lo expresado en las notas del expediente clínico.

En cuanto a la probable causalidad de los efectos adversos, se clasificó considerando el tipo de relación en: No relacionado si había poca probabilidad de relación con los componentes del esquema antiemético, Posible relación si hay relación temporal y no puede atribuirse a la condición clínica del paciente y relación definitiva si hay relación temporal y las molestias no son atribuibles a ninguna otra causa.

Seguimiento: las variables fueron recolectadas de los diarios obtenidos en la consulta subsecuente del paciente posterior a la aplicación de su primer ciclo de quimioterapia altamente emetogénica. Al recabar su diario se les preguntaba si habían recibido algún medicamento fuera del esquema antiemético indicado, algún opioide y otro fármaco emetogénico en su domicilio. Tras el ingreso al estudio cada

paciente tuvo un seguimiento durante 3 a 4 semanas según la duración de su ciclo de quimioterapia.

Análisis estadístico. Aunque en un estudio previo del servicio de Oncología Médica con el uso de Palonosetrón para el control de emésis aguda mostró deficiencias en la medición de emésis tardía pero con una tendencia a mejorarla, dicho estudio era retrolectivo, con las carencias inherentes a dicho tipo de investigación. Basados en los resultados por este estudio en donde se logró un control completo de emésis tardía de 33% de pacientes que recibieron Aprepitant, Dexametasona y 1 dosis de Palonosetrón y de 57% en pacientes que recibieron el mismo esquema más 2 dosis de Palonosetrón. Utilizando la fórmula para diferencia de proporciones entre dos grupos independientes, para un poder de 0.80 y un error tipo I de 0.05, se calculó una población para cada grupo de estudio de 93 pacientes, con una población total de 186

$$n = \frac{P1 (1-P1) + P2 (1-P2)}{(P2-P1)^2} f_{\alpha\beta}$$

Dónde

$$P1 = 33\%, P2 = 57\%, \alpha = 1.96, \beta = 0.84, f_{\alpha\beta} = 10$$

Sin embargo se hace actualmente el primer análisis interino con 33 pacientes que se han podido reclutar hasta el momento y se planea continuar este estudio posteriormente.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

Independiente

Quimioterapia Altamente Emetogénica (QAE): Quimioterapia intravenosa que incluya cisplatino 75mg/m², fraccionado en 2-5 días

Cáncer: Neoplasia celular con capacidad biológica de invadir tejidos adyacentes y/o ocasionar metástasis

Dependientes

Emésis: Es una acción coordinada en la que participan el cerebro, el tracto gastrointestinal (GI), el tracto respiratorio y los músculos abdominales, mediante la cual es expulsado el contenido gastrointestinal (Vómito). Se clasifica de acuerdo al tiempo de presentación o al número de vómitos.

Tiempo en que aparece el vómito

- Emésis aguda: dentro de las primeras 24 horas después de la administración de quimioterapia.
- Emésis tardía: después de 24 horas de administración de quimioterapia.

Número de vómitos

- Emésis grado 1: un vómito en 24 horas; o 2 vómitos separados por al menos 5 minutos en 24 horas

- Emésis grado 2: 3 a 5 vómitos, separados por al menos 5 minutos, en 24 horas
- Emésis grado 3: una cantidad mayor o igual a 6 vómitos, separados por al menos 5 minutos, en 24 horas
- Emésis grado 4: vómitos, en tal cantidad, que ponen en riesgo la vida.
- Emésis grado 5: muerte.

Eficacia en control de emésis: Ausencia de vómito (Nominal presente/Ausente) o reducción del número de eventos de vómito (Cuantitativa)

Eventos adversos: Presencia de nuevas condiciones que alteran el estado de salud de una persona, las cuales pueden estar relacionadas con la administración de fármacos, biológicos o procedimientos quirúrgicos. (Nominal Presente/Ausente):

- Cefalea: Dolor localizado en cualquier parte de cabeza. (nominal Presente/Ausente).
- Constipación: Reducción y dificultad para evacuar el contenido intestinal. (Nominal Presente/Ausente)
- Singulto: Es un movimiento involuntario (espasmo) del diafragma, el músculo que se encuentra en la base de los pulmones. El espasmo es seguido de un cierre rápido de las cuerdas vocales, lo cual produce un sonido característico. (Nominal Presente/Ausente)

RESULTADOS

Se incluyeron 33 pacientes, de los cuales 27 (81%) llenaron y devolvieron su diario. 13 del grupo que recibió el esquema antiemético PAD1, 14 del grupo que recibió el esquema antiemético PAD 1Y3. En el brazo que recibió el esquema PAD1: 4 eran mujeres y 9 hombres, 3 pacientes recibieron cisplatino fraccionado en 2 a 5 días, 10 en 2 días, todos lo recibieron en combinación con 1 o 2 fármacos de quimioterapia. En el grupo que recibió el esquema PAD1Y3: 5 eran mujeres y 9 eran hombres, 2 pacientes recibieron cisplatino fraccionado en 3 a 5 días y 12 cisplatino fraccionado en 2 días, todos los pacientes recibieron cisplatino en combinación con 1 o 2 fármacos de quimioterapia

De los pacientes recibiendo esquema PAD1 sus tumores malignos primarios fueron: de laringe 4, de lengua 1, amígdala 1 otros epiteliales de cabeza y cuello 2, linfoma 1, sarcoma 0, pulmón 2, testículo 2

De los pacientes recibiendo esquema PAD1Y3 sus tumores malignos primarios fueron: de laringe 0, de lengua 3, amígdala 2, otros epiteliales de cabeza y cuello 1, linfoma 2, sarcoma 2, pulmón 0, mesotelioma 1 testículo 0, Recto 1, canal anal 1, esófago 1. Ver cuadro 1 en cuanto a la población evaluable en general.

De los pacientes que recibieron el esquema antiemético PAD1, recibieron los siguientes esquemas de quimioterapia altamente emetogénicos: TPF 7, EPID-R 1, BEP 2, cisplatino/doxorubicina 1, cisplatino/docetaxel 1, cisplatino/vinorelbine 1

De los pacientes que recibieron el esquema antiemético PAD1Y3, recibieron los siguientes esquemas de quimioterapia altamente emetogénicos: TPF 6, PF 2, EPID 1, cisplatino/doxorubicina 2, ESHAP 1, cisplatino/etoposido 1, cisplatino/pemetrexed 1,

Cuadro 1. Características generales, demográficas y terapéuticas en la población evaluable (n=26).

VARIABLE	Resultado	%
Edad (media, limites)	57(16-67)	-
Género		
Femenino	9	33.3
Masculino	18	66.6
Tipo de cáncer		
Amígdala	3	11.1
Laringe	4	14.8
Lengua	4	14.8
Otros epiteliales de cabeza y cuello	3	11.1
Linfoma	3	11.1
Sarcoma	2	7.4
Testículo	2	7.4
Pulmón	2	7.4
Mesotelioma	1	3.7
Esófago	1	3.7
Recto	1	3.7
Ano	1	3.7
Esquema de quimioterapia		
TPF	13	48.1
PF	2	7.4
BEP	2	7.4
EPID	2	7.4
ESHAP	1	3.7
Cisplatino/doxorubicina	3	11.1
Cisplatino/etoposido	1	3.7
Cisplatino/docetaxel	1	3.7
Cisplatino/pemetrexed	1	3.7
Cisplatino/vinorelbine oral	1	3.7

BEP= bleomicina/etoposido/cisplatino Bleomicina 30 U IV en días 2, 9 y 16, I.V., etoposido 100mg/m² en días 1-5 I.V., cisplatino 100mg/m² fraccionado en días 1-5

I.V.. PF= cisplatino/FU cisplatino 100mg/m² fraccionado en 2 días, 5FU 1000mg/m²/d días 1-5. TPF=Docetaxel/cisplatino/5FU Docetaxel 75mg/m² IV en día 1, cisplatino 75-100mg/m² I.V. fraccionado en 2 días, 5FU 1000mg/m² para 24 horas días 1-4. EPID= etopósido 80-100mg/m² D1-3, cisplatino 80-100mg/m² fraccionado en 3 días, ifosfamida 5 gr/m² en 3 días, dexametasona 24mg D1-D3. ESHAP= etopósido 40mg/m² en días 1 a 4, metilprenisolona 100mg D1-4, cisplatino 25mg/m²/d D1-4, citarabina 2000mg/m² en día 5. cisplatino/etoposido= cisplatino 80mg/m² fraccionado en 2 días, etoposido 170mg D1-3. cisplatino/pemetrexed=cisplatino 80mg/m² fraccionado en 2 días, pemetrexed 500mg/m². Cisplatino/doxorubicina= cisplatino 100mg/m² fraccionado en 2 días, doxorubicin 50mg/m². La suma de porcentajes puede ser diferente a 100 debido a redondeo de decimales.

Eficacia. La emesis tardía se presentó en 3 pacientes (21.4%) que recibieron el esquema PAD1Y 3, todas mujeres, grado 1 en 2 de ellas una de las cuales recibió cisplatino 2 días y la otra 3; una paciente con osteosarcoma etapa clínica IV que recibió cisplatino 2 días combinado con doxorubicina presento náusea y emesis tardías grado 4 ambas, desarrollando insuficiencia renal aguda y requiriendo hospitalización. En el grupo que recibió el esquema PAD1 la emesis tardía se presentó en 5 pacientes (38.5%), de ellos 3 eran mujeres y 2 hombres, uno de los pacientes hombres había recibido cisplatino 5 días, el otro y las mujeres lo recibieron por 2 días; la emesis tardía fue grado 1, excepto en una paciente con cáncer de laringe que recibió cisplatino 2 días combinado con cisplatino y 5Fluoruracilo y requirió hospitalización por 4 días por emesis. En este grupo 3 de los pacientes que no presentaron ningún episodio de emesis recibieron al menos una dosis de metoclopramida intravenosa u oral durante el ciclo, uno de ellos tomaba media tableta de alprazolam diario por las noches. Una de los pacientes de este grupo que tuvo 1 episodio de vómito lo tuvo posterior a tomar 2 tabletas de vitaminas al día automedicadas.

La emesis temprana aconteció en 1 paciente en el Grupo del esquema PAD1 en ninguno del brazo experimental. La náusea temprana se encontró en 7 pacientes que recibieron el esquema control y en 5 pacientes que recibieron el esquema PAD1Y3. La náusea tardía se presentó en 9 pacientes del grupo del esquema con una sola dosis de palonosetrón y en 10 pacientes de aquellos que tuvieron 2 dosis. Ver cuadro 2 para consultar la eficacia en el total de pacientes. Uno de los pacientes que no tuvo ningún episodio de emesis, del grupo que recibió este esquema tomó metoclopramida vía oral en su domicilio en 2 días de la primera semana por presentar náusea. Uno de los pacientes que no tuvo vómito ocupaba parches de buprenorfina 30mg para 4 días y por las noches 20 gotas de tramadol

Cuadro 2. Eficacia en cuanto a náusea y emesis tempranos y tardíos.

Variable	Náusea temprana n (%)	Náusea tardía n (%)	Emesis temprana n (%)	Emesis tardía n(%)
PAD1	10 (76.9)	5 (38.5)	0 (0)	5 (38.5)
PAD1Y3	7 (50)	9 (64.3)	1 (7.1)	3 (21.4)
Total de pacientes evaluables	17 (63)	14 (51.8)	1 (3.7)	8 (29.6)

Seguridad. Entre los pacientes que recibieron el esquema PAD1Y3 se desarrolló constipación grados 1/2 en 13 pacientes, todos ellos en los primeros 10 días y de esos 6 tuvieron el mismo efecto adverso en grado 1/2 en los días subsecuentes. Ningun paciente presentó constipación grados 3, 4 o 5. En el grupo que recibió dicho esquema antiemético 6 presentaron cefalea grado 1/2, todos ellos dentro de los primeros 10 días, y sólo 4 en los subsecuentes. De este mismo conjunto de individuos, 11 pacientes desarrollaron singulto grado 1/2, todos ellos en los primeros 10 días, ninguno en los subsecuentes. Una paciente de este grupo presento taquicardia hasta de 110 latidos por minuto sin embargo se encontraba con infusión de 5fu 1000mg/m2/día intravenosa.

Entre los pacientes que recibieron el esquema PAD1 se desarrolló constipación grados 1/2 en 7 pacientes, todos ellos en los primeros 10 días y de esos 1 tuvieron el mismo efecto adverso en grado 1/2 en los días subsecuentes. Ningún paciente presentó constipación grados 3, 4 o 5. En el grupo que recibió dicho esquema antiemético 4 presentaron cefalea grado 1/2, todos ellos dentro de los primeros 10 días, y sólo 1 en los subsecuentes. De este mismo conjunto de individuos, 6 pacientes desarrollaron singulto grado 1/2, todos ellos en los primeros 10 días, ninguno en los subsecuentes. Ningun paciente tuvo cefaleo o singulto de grado mayor a 2

Cuadro 3. Eficacia en cuanto a náusea y emesis tempranos y tardíos.

	PAD1 n=13 (%)	PAD1Y3 n=14 (%)	Todos los pacientes evaluables n=27 (%)
Constipación G1/2 en los primeros 10 días	7 (53.8)	13(92.9)	20 (74.1)
Constipación G1/2 en días subsecuentes	1 (7.7)	6(42.9)	7(25.9)
Cefalea G1/2 en primeros 10 días	4 (30.8)	6 (42.9)	10 (37.0)
Cefalea G1/2 en días subsecuentes	1 (7.7)	4(28.6)	5 (18.5)
Singulto G1/2 en primeros 10 días	6(46.2)	11(78.6)	17 (63.0)
Singulto G1/2 en días subsecuentes	0(0)	0 (0)	0 (0)

DISCUSIÓN

La emesis es uno de los efectos adversos más importantes de la quimioterapia, cuya aparición y gravedad repercute directamente en el apego al tratamiento y en la evolución clínica de los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento. Para prevenir náusea y vómito agudo en una quimioterapia de alto riesgo emetogénico, se recomienda un régimen de tres drogas, Aprepitant, esteroides (Dexametasona) y un inhibidor 5HT₃ (Palonosetrón), considerándose en la actualidad con un nivel de evidencia IA. (1)

En el presente estudio prospectivo aleatorizado se encontró que, en los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia altamente emetogénica con cisplatino 75-100mg/m² fraccionado en 2-5 días al utilizar el esquema PAD₁Y₃ (palonosetrón 0.25mg intravenoso en el día 1 y 3 del ciclo, dexametasona 12 mg intravenoso el primer día y 8 mg los días subsecuentes en que el paciente reciba quimioterapia, aprepitant 120 mg el primer día y 80 mg vía oral los días 2 y 3 del ciclo de quimioterapia) se obtenía tendencia al beneficio en cuanto a profilaxis de emesis tardía inducida por quimioterapia versus el esquema PAD₁ (palonosetrón 0.25mg intravenoso en el día 1 del ciclo, dexametasona 12 mg intravenoso el primer día y 8 mg los días subsecuentes en que el paciente reciba quimioterapia, aprepitant 120 mg el primer día y 80 mg vía oral los días 2 y 3 del ciclo de quimioterapia). Esto ya que con el esquema con la segunda dosis de palonosetrón la emesis tardía se dio en el 21.4% de los pacientes y en el de una sola dosis en el 38.5% de los pacientes.

Si bien esta tendencia es concordante a lo observado en el estudio retrospectivo fase II realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en la investigación actual se encontraron resultados aún más favorables en cuanto a control de emesis tardía en ambos grupos, lo cual puede obedecer a múltiples causas, entre ellas a que todos los pacientes conocían que serían sujetos a un esquema antiemético, además de la exclusión de pacientes con metástasis conocidas no tratadas en sistema nervioso central.

Para el control de náusea y vómito agudo inducido por Quimioterapia Altamente Emetogénica (QAE), diversos estudios fase II informan buena eficacia con la combinación de Aprepitant, esteroides y un antagonista 5HT₃ (Palonosetrón), sin embargo, cuando la administración de quimioterapia altamente emetogénica se aplica en forma fraccionada (3-5 días) propicia la presencia de náusea y vómito tardío, el cual ha sido difícil tratar eficazmente con el esquema antiemético mencionado. Al agregar al esquema una segunda dosis de palonosetrón en el esquema propuesto en este estudio se logra abordar dicha problemática con eficacia.

La eficacia de Aprepitant contra la emesis tardía ha sido evaluada en 3 estudios doble ciego concluyendo una respuesta completa en el control de emesis tardía (días 2-5) de 75%, 68% y 74% respectivamente. En este estudio la respuesta completa en control de emesis tardía es mayor y esto es atribuible a agregar la segunda dosis de palonosetrón en el 3er día del ciclo de quimioterapia altamente emetogénica

Esto nos orienta a estimar la importancia de continuar el antagonista 5HT₃ a abarcar al menos hasta la vida media beta de la última dosis del cisplatino utilizado en combinación.

No se observó beneficio ni en emesis temprana, ni en náusea tardía. Y sí se encontró tendencia a la mejoría en cuanto al control de la náusea temprana. Cabe aclarar que ninguno de estos puntos es el objetivo primario del estudio y que este se trata de un análisis interino exploratorio con la muestra hasta el momento reclutada y hasta el momento sólo se pueden obtener tendencias, que no se pueden calificar como contundentes, pero sí nos dan una idea del rumbo de los resultados en torno al objetivo de este estudio y la razón de continuarlo.

En cuanto a los puntos que nos revelan la seguridad de este esquema antiemético se exploraron intensivamente en los diarios que llenaron los pacientes cada día de su ciclo de quimioterapia altamente emetogénica en los rubros de cefalea, constipación y singulto. Ninguno de dichos efectos adversos se presentó en grado mayor a 2 con ninguno de los esquemas antieméticos utilizados. Lo cual nos orienta respecto a que ambos son tolerables, con toxicidades manejables, lo cual se realizó en el caso de la constipación con senósidos y en el de la cefalea con paracetamol de forma preferente o algún otro analgésico no esteroideo.

Ante algún paciente que presente persistencia del vómito con 2 dosis de palonosetrón en su esquema antiemético, agregado a cefalea, se deberá hacer una

semiología exhaustiva de los síntomas a diferenciar entre efectos adversos del esquema y progresión de la enfermedad

La única paciente que presento taquicardia de tipo sinusal se encontraba también recibiendo 5fluoruracilo en infusión 1000mg/m²/día, el cual es cardiotóxico, de forma que dicho evento es probable que fuese multifactorial. La paciente recuperó su frecuencia normal al término de la infusión de quimioterapia.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró una tendencia a mejoría en cuanto a la profilaxis de la emesis tardía con el esquema antiemético PAD1Y3 (palonosetrón 0.25mg intravenoso en el día 1 y 3 del ciclo, dexametasona 12 mg intravenoso el primer día y 8 mg los días subsecuentes en que el paciente reciba quimioterapia, aprepitant 120 mg el primer día y 80 mg vía oral los días 2 y 3 del ciclo de quimioterapia) versus el esquema PAD1 (palonosetrón 0.25mg intravenoso en el día 1 del ciclo, dexametasona 12 mg intravenoso el primer día y 8 mg los días subsecuentes en que el paciente reciba quimioterapia, aprepitant 120 mg el primer día y 80 mg vía oral los días 2 y 3 del ciclo de quimioterapia), al ser utilizado en pacientes que son sometidos a quimioterapia altamente emetogénica con cisplatino 75-100mg/m² fraccionado en 2 a 3 días.

Así mismo se observó que los esquemas antieméticos utilizados no presentaron toxicidades mayor a grado 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Roila, J. Herrstedt, M. Aapro. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy-and-radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl5): v232-243
2. Aura Erazo Valle-Solís, Guadalupe Cervantes-Sánchez, Edwin Efraín Franco-González, et al.; Guías de manejo de antieméticos en Oncología, Hematología y Radioterapia; GAMO, Vol. 10, suppl. 4, 2011
3. Collins S. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
4. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition, 2008

5. Collins S, Common Terminology Criteria for Adverse Events
http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
6. Dr. S. Collins, Common Terminology Criteria for Adverse Events
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Esta repetida coloca otra.
7. Mark C. Geraci, Pharm. D., National PBM Drug Monograph, Septiembre 2008,
<http://www.pbm.va.gov/Clinical%20Guidance/Drug%20Monographs/Aprepitant%20Drug%20Monograph.pdf>
8. UBM Medica Spain, Vademecum, <http://www.vademecum.es/principios-activos-aprepitant-a04ad12>
9. Mário de Lemos, PharmD, MSc (Oncol), Nadine Badry, BSc (Pharm), British Columbia Cancer Agency Drug Manual, Mayo 2009
http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/8E2601E7-CE5A-4DE1-9299-oC3C4E76B469/43150/aprepitant_handout_01dec09.pdf
10. Andrew De Leon, RPh; Palonosetron (Aloxi): a second generation 5HT₃ receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting, Proc (Bayl Univ Med Cent).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618755/>
11. Wishart DS, Knox C, Guo AC. Genome Alberta & Genome Canada, Open data drug and drug target database v 3.0.
<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01234> .

JP Ioannidis. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomised evidence. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 3409-3422.