



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**APREPITANT, ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA EN LA
PREVENCIÓN DE NÁUSEA Y VÓMITO INDUCIDA POR
QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS DEL CMN LA RAZA DURANTE
EL PERIODO DE MAYO A JULIO DEL 2016**

TESIS:

Que para obtener el título de:
Médico Pediatra

PRESENTA

Ilse María Elena Mar Díaz

ASESOR DE TESIS

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

ASESORES ASOCIADOS:

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016

Facultad de Medicina





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.

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

ILSE MARIA ELENA MAR DIAZ

Residente de tercer año de la Especialidad de Pediatría Medica

Teléfono: 22 87 77 84 29

Correo electrónico: soy_ilse@hotmail.com

ÍNDICE

INDICE	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	25
OBJETIVO GENERAL	25
HIPÓTESIS..	26
MATERIAL Y MÉTODOS	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
RECURSOS	30
RESULTADOS	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	34

RESUMEN

APREPITANT, ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓN DE NAUSEA Y VÓMITO INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS DEL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DE MAYO A JULIO DEL 2016.

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Mar-Díaz Ilse, Sánchez-Félix Sandra Alicia, Villasis-Keever Miguel Angel.

Antecedentes:

Actualmente, se utiliza para el tratamiento de CINV en niños y adolescentes antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT₃-RA) combinado o no con corticosteroide. Esta combinación es efectiva para el control de síntomas agudos pero con menor efectividad contra los síntomas tardíos.

El Aprepitant es un antagonista del receptor de neurokinina 1, aprobado por la Food & Drug Administration el 27 de marzo de 2003. Su mecanismo de acción es ocupando los receptores de neurokinina 1 en el cuerpo estriado, es asociado con efecto antiemético e incremento de los efectos de antagonistas de 5-HT₃ y corticoesteroides.

Objetivos

Describir la frecuencia de episodios de respuesta completa y respuesta incompleta en la prevención de náusea y vómito con antieméticos con aprepitant, ondasetrón y dexametasona en niños con tumores sólidos que reciben quimioterapia que contenga cisplatino.

Material y métodos:

Tipo de estudio: Estudio prospectivo observacional.

A todos los pacientes pediátricos con tumores sólidos que vayan a recibir tratamiento con quimioterapia que contenga cisplatino y hayan recibido tratamiento profiláctico con aprepitant, ondansetrón y dexametasona para la prevención de la náusea y vómito inducida por quimioterapia, serán observados para ver si tienen respuesta completa o incompleta en la prevención.

Análisis estadístico.

Para el análisis descriptivo, se calcularán medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las cualitativas, números absolutos y porcentajes; para las variables con escala cuantitativa, promedio o mediana y desviación estándar o intervalos intercuartílicos considerando el tipo de distribución.

Recursos e Infraestructura:

Durante el tratamiento profiláctico para evitar la náusea y vomito inducido por quimioterapia se registrarán todos los datos en la hoja de recolección de datos por la Doctora Ilse María Elena Mar Díaz, así como ella misma evaluara el grado de respuesta completa o incompleta al tratamiento.

Experiencia del grupo y tiempo a desarrollarse: El grupo de investigadores tiene más de 5 años atendiendo pacientes pediátricos con cáncer y a lo largo de su vida laboral han desarrollado diversos proyectos de investigación. El tiempo a desarrollarse el estudio será en el periodo comprendido de mayo a julio de 2016.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La náusea y el vómito son los efectos más temidos asociados al uso de quimioterapia. El impacto que tiene la náusea y vómito inducido por quimioterapia (CINV chemotherapy induced nausea and vomiting) sobre la salud de los pacientes y la calidad de vida no debe ser ignorado. Es frecuente que pacientes con náusea y emésis no controlada necesiten hospitalizaciones prolongadas.¹

No todos los niños que están recibiendo quimioterapia experimentaran náusea y vómito. Sin embargo, ha sido estimado que dichos síntomas ocurrirán en más del 70% de los pacientes. Es bien reconocido que en niños (sobre los 5 años) son más propensos a los vómitos que los adultos.²

CINV es la causa del retraso, alteración o abandono de los ciclos subsecuentes de quimioterapia. Esto tiene como resultado un tratamiento subóptimo y por lo tanto reduce su supervivencia.³

Durante el decenio de 1980, el estándar de oro para controlar la emésis inducida por quimioterapia eran las dosis altas de metoclopramida. Una década más tarde se administraban antagonistas de serotonina (5-HT₃) + corticosteroides, combinación que resultó efectiva y poco tóxica.⁴

Actualmente, se utiliza para el tratamiento de CINV en niños y adolescentes antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT₃-RA) combinado o no con corticosteroide. Esta combinación es efectiva para el control de síntomas agudos pero con menor efectividad contra los síntomas tardíos.⁵

La primera guía para el uso de antieméticos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) fue publicada en 1999 y actualizada por primera vez en 2006.⁶

PATOGENIA DE LA NAUSEA Y EL VÓMITO

El centro bulbar del vómito, que es sensible a estímulos eléctricos pero no químicos, recibe aferencias excitadoras de diferente origen (tubo digestivo, centros corticales, sistema vestibular y zona del gatillo quimioceptora) y desencadena, cuando alcanza un umbral de excitación, la respuesta motora eléctrica que

produce finalmente el reflejo del vomito. El centro bulbar por el mismo no es sensible a los fármacos.⁷

La “zona gatillo quimioceptora”, situada en el área postrema, es incapaz por sí sola de originar el acto del vómito, su estimulación desencadena los mecanismos de producción del vomito en el centro bulbar. Además es sensible a fármacos, toxinas y neurotransmisores endógenos.⁷

Por lo tanto, náusea y vómito se originan por un estímulo que llega a través de los nervios simpáticos y vagales al centro del vómito en el bulbo raquídeo activando al menos una de las siguientes áreas:

1. Zona activadora quimiorreceptora, en la que se encuentran los receptores de dopamina y serotonina.
2. Zona vestibular, la cual origina el vómito cuando se estimulan los receptores muscarínicos- colinérgicos de histamina (H1).
3. Zona gastrointestinal y biliar, estimulada por distensión e irritación peritoneal y de la mucosa gastrointestinal.
4. La corteza cerebral, donde tiene lugar la náusea y el vómito anticipatorios.

Hay vías de señalización que parten desde el sistema límbico y el cerebro involucradas en el mecanismo de la náusea y vómito después de recibir un estímulo psicológico como el estrés o alguna emoción como la ansiedad. Los causantes del reflejo de náusea-vómito son un conjunto de neuronas y receptores (5-HT₃, neurocinina 1) que se encuentran en la zona gatillo y el centro del vómito. Los 5-HT₃ se encargan de los vómitos agudos al ser estimulados por la serotonina, que en mayor medida se libera en las células enterocromafines del duodeno, los NK1 provocan vómitos tardíos por la liberación y agonismo de la sustancia P en el sistema nervioso central.⁴

La náusea es un fenómeno subjetivo caracterizada por una sensación desagradable, referida a la parte posterior de la garganta y/o al epigastrio, y que puede o no culminar en el vómito. Tras el periodo de náuseas habitualmente aparecen las arcadas, series de movimientos espasmódicos respiratorios abortivos con la glotis cerrada, durante los cuales los esfuerzos inspiratorios de los músculos torácicos y del diafragma ocurren simultáneamente a una contracción espiratoria de los músculos respiratorios abdominales. Con ello, el contenido gástrico es aspirado hacia el esófago sin llegar a ser expulsado al exterior. El vómito es la expulsión violenta del contenido gástrico, duodenal o yeyunal a través de la cavidad oral.⁷

El mecanismo por el que la quimioterapia induce las náuseas y vómitos es solo parcialmente conocido. Pero se sabe que la emesis aguda esta mediada por una liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines de la mucosa digestiva y por ello juegan un papel esencial los antagonistas de la serotonina (5-HT₃). La fisiopatología de la emesis tardía no está bien elucidada y parece diferir de la emesis aguda, hecho por el cual se explica la relativa ineficacia de los 5- HT₃ en la emesis tardía.⁷

CONTROL ÓPTIMO DE NAUSEA Y VÓMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

El POGO (Pediatric Oncology Group of Ontario) define al control óptimo de vómito y náusea inducido por antineoplásicos: como ausencia de vómitos, arcadas y náuseas, sin uso de agentes antieméticos distintos de los indicados para la

prevención náusea y vómito inducida por quimioterápicos y ningún cambio relacionado con náuseas o en el apetito y la dieta habitual del niño.⁸

Este nivel de control de náusea y vómito inducido por quimioterapia es alcanzado cada día que la terapia antineoplásica es administrada y hasta 24 hrs después de la administración del último agente antineoplásico.⁸

CLASIFICACIÓN DE NAUSEA Y VOMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

Se clasifica en:

- Aguda: se presenta entre las 0 y 24 horas posteriores a la quimioterapia.⁴ (pico entre 4-6 h).⁷
- Tardía: aparece de 24 a 120 horas después de haber recibido el agente antineoplásico.⁴ (pico entre 2-3 días).⁷
- Anticipatoria: ocurre antes de la administración de la quimioterapia, a causa de algún sabor, olor, imagen, pensamiento o ansiedad, sobre todo en los pacientes que ya han recibido varios ciclos de quimioterapia.⁴

La náusea y el vómito anticipatorios son difíciles de controlar mediante fármacos, de ahí que se recurra a terapias de conducta, particularmente desensibilización sistemática.⁴

Por último, se denominan episodios de emésis refractarios aquellos que sufren los pacientes que no responden al tratamiento profiláctico ni a las medidas de rescate aplicadas.⁷

En un estudio realizado por Rodgers et al se observó que la náusea y vómito inducidos por quimioterapia ocurrían durante el curso de la quimioterapia con más frecuencia en el periodo tardío siendo más severo.^{9,10}

GRADOS DE NÁUSEA Y VÓMITO

De acuerdo a Chambers el vómito y la náusea pueden clasificarse en 5 grados, donde 1 es el mínimo y el 5 es el más grave.⁴

Condición	Grado 1	Grado 2	Grado 4	Grado 4	Grado 5
Vómito	Pérdida del apetito pero sin alteración de los hábitos alimenticios.	Disminución de ingesta oral, pero sin pérdida significativa de peso, deshidratación, desnutrición, líquidos IV indicados <24 h.	Ingesta inadecuada oral de líquidos o calórica, líquidos IV, alimentación parenteral o TPN indicado >24 h.	Consecuencias que ponen en riesgo la vida	Muerte
Náusea	1 episodio en 24 h.	2-5 episodios en 24 h; líquidos IV indicados < 24 h.	>6 episodios en 24 h; TPN indicado > 24 h.	Consecuencias que ponen en riesgo la vida.	Muerte

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo relacionados con náusea y vómito inducido por quimioterapia se clasifican en dos grupos:⁴

Relacionados con el tratamiento	Relacionados con los pacientes
<ul style="list-style-type: none">• Tipo de quimioterapia• Dosis de agentes antineoplásicos• Momento de la administración• Vía de administración	<ul style="list-style-type: none">• Género femenino• Paciente joven (menor de 50 años)• Emesis durante el embarazo• Antecedentes de CINV• Mareo durante algún movimiento• Presencia de algún tumor• Ansiedad o labilidad emocional• Reacciones adversas por interacción de Fármaco

Entre los pacientes oncológicos, es bien sabido que la edad joven es un factor de riesgo para náusea y vómito inducida por quimioterapia, haciendo que los niños y adolescentes sean un grupo muy vulnerable.¹¹

En algunos estudios se ha observado que el control óptimo de la emesis está asociado significativamente con la edad del paciente, con altos índices de control de la emesis en niños muy pequeños.¹¹

Estudios recientes tienen evidencia de que la actividad de cortisol es diferente en niños pequeños. En particular, el patrón de ritmo de cortisol en el adulto, con un significativo descenso en la concentración entre el medio día y la media noche, la cual no es evidente en niños con edades de 36 meses o menores. Se ha reportado que adultos mayores con altas concentraciones en la excreción de cortisol tienen menos náusea y vómito inducida por la quimioterapia. La evidencia de la producción de cortisol endógeno puede explicar en parte la relación entre la edad y la náusea y vómito inducida por quimioterapia en ambos y el espectro de la edad. También la ansiedad y la percepción del paciente puede ser importante para contribuir a la náusea y vómito en niños mayores.¹²

Los pacientes jóvenes que han experimentado con frecuencia náusea y vómito intensos, después de los primeros tratamientos con quimioterapia, presentan un riesgo alto de desarrollar vómito y náusea anticipatorios.⁴

ANTIEMÉTICOS UTILIZADOS EN EL CONTROL DE NAUSEA Y VÓMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

Antiserotoninérgicos

Están comercializados 3 antagonistas de los receptores 5-HT₃ de la serotonina: ondansetrón, granisetron y tropisetron.⁷

El ondansetrón es un potente antagonista, altamente selectivo del receptor de serotonina (5-HT₃), que se localiza en gran cantidad en el área postrema, tracto del núcleo solitario y otras áreas del cerebro así como en las terminales aferentes del nervio vago.¹³

Actúan inhibiendo la respuesta emética estimulada por serotonina mediante el bloqueo de los receptores 5-HT₃ en el tracto gastrointestinal y en la zona del gatillo quimioceptora del área postrema.⁷

Tiene una biodisponibilidad oral cercana al 60% y aparecen concentraciones sanguíneas eficaces 30-60 minutos después de su aplicación. El fármaco se metaboliza de manera extensa en el hígado y su vida media plasmática es de 3-4 horas. La dosis va de 0.1 a 0.15 mg/kg al día.¹³

La vida media de eliminación es de entre 3 y 5 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es de 70 al 76%. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por la orina como metabolitos de fase 1 (glucoronidos y sulfatos), encontrando en ella menos del 10% del fármaco intacto. El ondansetrón se tolera bien por lo general, y produce efectos adversos transitorios y leves únicamente, como son cefalea, estreñimiento y mareos.¹³

Son especialmente efectivos en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderada y altamente emetógena, tanto en adultos como en niños.¹⁴

Los efectos adversos más frecuentes son el estreñimiento (18%), el dolor de cabeza (14%) y la astenia (5%). Los efectos extrapiramidales son poco frecuentes y significativamente inferiores a los presentados por la metoclopramida. Pueden producir alteraciones del electrocardiograma.⁷

Corticosteroides

Dexametasona es un corticosteroide que ha sido bien definido como antiemético, anti-inflamatorio y con efectos analgésicos, además de tener pocos efectos secundarios cuando se administra en dosis pequeñas. Es conocido mundialmente para el control de náusea y vómito inducida por quimioterapia.¹⁵

Aunque su mecanismo de acción no se conoce, suponiéndose que puede ser a través del antagonismo de prostaglandinas o disminución de la secreción de serotonina intestinal.¹⁶

Se cree que actúa por inhibición en la síntesis de prostaglandinas; disminuye la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los niveles séricos de betaendorfina y vasopresina; a nivel intestinal puede prevenir la liberación de serotonina y por liberación de endorfinas, a este mecanismo se debe el efecto antiemético. Es un fármaco descrito como un antiemético no convencional, utilizado con mayor frecuencia en el control de náusea inducida por quimioterapia, a dosis de 5 a 10 mg en adultos y de 150 µg en niños, recientemente han sugerido la dosis de 2.5 a 5 mg con buenos efectos.¹⁷

ANTAGONISTAS DE NEUROKININA 1: APREPITANT

Es un antagonista del receptor de neurokinina 1, aprobado por la Food & Drug Administration el 27 de marzo de 2003. Su mecanismo de acción es

ocupando los receptores de neurokinina 1 en el cuerpo estriado, es asociado con efecto antiemético e incremento de los efectos de antagonistas de 5-HT₃ y corticoesteroides.¹⁸

Se ha visto en estudios donde han usado Tomografía por Emisión de Positrones, que concentraciones de aprepitant en plasma de 10 mg/ml ocupan aproximadamente el 50% de los receptores de NK1 y 100 ng/ml ocupa el 90%. En adultos la dosis recomendada de aprepitant produce una concentración en plasma mayor de 500ng/ml que sugiere más del 95% de los receptores de NK1 son ocupados por aprepitant.¹⁸

Antagonistas del receptor de la Neurokinina 1 y su relación con la Sustancia P

La sustancia P (SP) es un undecapéptido que pertenece a la familia de los péptidos taquininas. La acción biológica de SPNKA y NKB son mediados por 3 receptores llamados neurokinina(NK)-1, NK-2, NK-3, el receptor de NK-1 muestra afinidad preferencial por la SP. Después de unirse al receptor NK-1, la SP regula muchas funciones biológicas. Este neuropéptido ha sido implicado en inflamación neurogénica, dolor y depresión, al igual que en la proliferación de células tumorales, neoangiogenesis y metástasis. SP es el mayor mediador en el crecimiento de vasos capilares in vivo y en la proliferación de células endoteliales cultivadas in vitro, y también ha sido demostrado que el agonista del receptor NK-1 induce neoangiogenesis. Además, la activación de receptores NK-1 por sustancia P induce mitogénesis en varias líneas celulares tumorales y modula las funciones del sistema inmune y hematopoyético. También la migración activa de células tumorales, un requerimiento crucial para invasión o infiltración, es regulado por señales de sustancia P.¹⁹

Localización de receptores NK-1

Receptores de NK-1 han sido localizados y caracterizados en varias neoplasias humanas y líneas humanas celulares como glioma, neuroblastoma, melanoma, retinoblastoma y carcinomas pancreático, laríngeo, gástrico y colon. Además, linfocitos T de la sangre humana y linfoblastos B expresan 7 mil a 10 mil y 25 mil a 30 mil receptores NK-1 por célula respectivamente. Además, SP es expresado en blastos humanos en Leucemia Linfoblástica Aguda.¹⁹

Farmacocinetica y Farmacodinamia

En adultos, el aprepitant se absorbe rápida y completamente, con una concentración media (C_{max}) de 1.6 mcg/ml en el día 1 después de una dosis de 125mg y 1.4mcg/ml en los días 2 y 3 después de 80 mg una vez al día.¹⁸

Aprepitant tiene un volumen medio de distribución de 70 L en adultos y 95% unidos a proteínas del plasma. Se metaboliza extensamente en el hígado y los tejidos extrahepáticos vía citocromo P450 (CYP) enzima 3 A4 y en menor medida por el CYP1A2 y CYP2C19. Ninguno de los 7 metabolitos identificados tiene actividad farmacológica significativa. En los adultos el promedio de vida medio del aprepitant es de 9 a 13 horas.¹⁸

El aprepitant cruza la barrera hematoencefálica, esto es importante en el tratamiento de infiltración al Sistema Nervioso Central.¹⁹

Uso de aprepitant en niños

A pesar de que el aprepitant ofrece ventajas clínicas en los adultos que reciben agentes antineoplásicos altamente emetogénicos, no hay formulaciones pediátricas en el mercado y existen pocas publicaciones de la experiencia en su uso con pacientes pediátricos, su uso ha sido limitado a adolescentes que reciben dosis de adulto.²⁰

A los 2 años de su aprobación, el aprepitant ha estado siendo usado en adolescentes para prevenir náuseas y vómitos secundarios a uso de quimioterapia.¹⁸

El uso de aprepitant es recientemente recomendado para la profilaxis de CIV agudo en niños iguales o mayores a los 12 años de edad que reciben quimioterapia altamente emetogénica, el cual no es sabido o sospechado que interactúe con estos agentes.⁸

Recientemente hay evidencias que sostiene su uso en niños tan pequeños como de 6 meses de edad.²¹

La información sobre el uso de aprepitant en niños pequeños ha ido creciendo y ahora está aprobado su uso en niños de 6 meses de edad o mayores en Estados Unidos.²²

Publicaciones sobre experiencia en el uso de fosaprepitant en niños es limitado.²³

El primer ensayo clínico de aprepitant usado en pediatría fue publicado en 2009. Gore y colegas llevaron a cabo un estudio aleatorizado, fase 3, doble ciego, con placebo y la eficacia y tolerabilidad del aprepitant en 46 pacientes entre 11 y 19 años de edad. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir un régimen de aprepitant de adultos dando 125 mg por vía oral en el día 1, seguido de 80 mg en los días 2 y 3, o placebo. Todos los pacientes recibieron dexametasona y ondansetrón. La respuesta completa se definió como no emesis o la necesidad de terapia de rescate durante los primeros 5 días después de la quimioterapia. Un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo con aprepitant tuvo una respuesta completa (37.5% contra 5.6%). El porcentaje que no requirió medidas antieméticas también fue alto, 42.9% contra 22.2%. No hubo eventos adversos serios y ningún paciente descontinuo el tratamiento.¹⁸

También se ha encontrado que el aprepitant reduce vómitos relacionados a cáncer de SNC en un estudio comparativo de 52 niños y jóvenes adultos (10-21 años) con tumores del SNC. 18 de los pacientes recibieron aprepitant con el régimen de ondansetrón cada 8 horas. El avance del vómito fue tratado con la adición de lorazepam con o sin difenhidramina más prometazina. Aprepitant fue dado a dosis de 125 mg el primer día seguidos de 80 mg los días 2 y 3. Los pacientes que no recibieron aprepitant tuvieron un probabilidad significativamente mayor de desarrollar emesis grado 2 o 3 (severo) durante su primer curso de quimioterapia altamente emetogénica (odds ratio 4.15, 95% CI 1.59, 10.82, p=0.03). Un día después de completar la quimioterapia los resultados siguieron siendo significativos con 44% de controles teniendo retardo de emesis grado 2 o 3, en comparación con solo 16% de los pacientes con aprepitant.¹⁸

En un estudio de 307 pacientes de entre 6 meses y 17 años de edad se inscribieron en un estudio aleatorizado internacional doble ciego que comparo aprepitant 3 mg/kg (máximo 125 mg) en el día 1 con 2mg/kg (máximo 80 mg) los

días 2 y 3 más ondansetrón el día 1 con placebo durante 3 días más ondansetrón en el día 1. Los pacientes más jóvenes recibieron una suspensión oral de aprepitant en fase de investigación. Los pacientes fueron agrupados por edad y potencia emetogénica de su quimioterapia. El punto final primario fue la proporción de pacientes con completa respuesta que no necesitaron terapia de rescate durante la fase retardada (25-120 horas después de la quimioterapia). Los objetivos secundarios incluyeron respuesta durante la fase aguda (0-24 horas) y de respuesta total. 55% de los pacientes en el grupo de aprepitant alcanzaron el objetivo primario, comparados con solo el 26% de los controles ($p < 0,0001$). 66% del grupo aprepitant no experimentaron emésis aguda relacionada a uso de quimioterapia, comparada con el 52% de los controles ($p = 0,014$) y la eficacia global fue observada en 47% del grupo de aprepitant y 21% del grupo control ($p < 0,0001$). Menos pacientes del grupo de aprepitant requirieron dexametasona (32% contra 48%) y tenían un tiempo más largo para la primera dosis de dexametasona ($p = 0,0024$). No hubo diferencias entre los grupos de edad. Los efectos adversos fueron similares entre el grupo con aprepitant y el grupo control.¹⁸

Un estudio aleatorizado, subsecuente, doble ciego, placebo controlado, se centró en la respuesta a aprepitant como tratamiento adicional durante la fase aguda después de la administración de quimioterapia. 93 niños entre 5 y 18 años de edad se inscribieron en este estudio. Todos los pacientes recibieron ondansetrón (0.15 mg/kg) y dexametasona (0.15 mg/kg), con la primera dosis dada intravenosamente y las dosis subsecuentes dadas oralmente. Aprepitant fue administrado a pacientes con un peso entre 15-40 kg como una dosis de 80 mg los días 1-3 y los pacientes de 41-65 kg como una dosis de 125 mg en su día 1 seguidos por 80 mg los días 2 y 3. Pacientes en grupo control recibieron placebo. Las dosis fueron dadas 1 hora después de la quimioterapia. Una respuesta completa se definió como no más de 2 episodios de emésis en las primeras 24 horas después de la administración de la primera dosis de quimioterapia hasta 24 horas después de la última dosis. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de aprepitant tuvieron una respuesta completa comparada con los controles (48% contra 12%, $p < 0,001$). La incidencia de emésis aguda moderada hasta emésis severa fue también menos con aprepitant (38% contra 72%, $p = 0,001$). No fueron reportados efectos adversos mayores.¹⁸

Control de la emésis y náusea con aprepitant en niños

Gore et al. Obtuvo en su estudio una respuesta completa (no presencia de náusea o vómito) desde las 0-24 hrs posterior a la aplicación de quimioterapia en 28.6% de los pacientes que tomaron triple régimen (ondansetrón, dexametasona, aprepitant), comparada con 5.6% de los pacientes que tomaron esquema dual (ondansetrón con dexametasona). Resultados similares ocurrieron en el control de náusea y vómito después de 25-120 hrs postquimioterapia.²⁴

En el estudio piloto realizado por Herrington et al comparó 2 esquemas de dosis de aprepitant (1 día versus 3 días). No hubo diferencias en las tasas de respuesta completa y episodios de emésis para el periodo de estudio en general, sin embargo, se necesitan más estudios que lo validen.²⁵

En otro estudio piloto se comparó olanzapina con aprepitant. Los pacientes fueron elegidos de manera aleatoria observando tasas de respuesta completa en pacientes con olanzapina como los tratados con aprepitant.²⁶

Se evaluó la utilidad del aprepitant in pacientes con quimioterapia moderadamente emetogénica, mejorando la respuesta de control de náusea y vómito inducida por quimioterapia. Una ventaja de usar aprepitant con agentes moderadamente emetogénicos es la dosis abreviada de dexametasona.²⁷

Se recomienda el uso de aprepitant en CINV refractaria a pesar de uso de ondansetrón y en quienes previamente no habían recibido aprepitant o que se haya sabido que éste último interfiera con los agentes quimioterápicos dados.²⁸

Efectos adversos

Los efectos adversos comúnmente reportados en los ensayos clínicos de adultos que recibieron aprepitant por quimioterapia altamente emetogénica han sido fatiga (17.8% de los pacientes), náusea (12.7%), hipo (10.8%), constipación o diarrea (10.3%), anorexia (10.1%), cefalea (8.5%), y vómitos (7.5%). Otros efectos adversos menos comunes incluyen mareos (6.6%), deshidratación (5.9%), acidez (5.3%), dolor abdominal (4.6%), gastritis o discomfort epigástrico (4.2%), tinnitus (3.7%), neutropenia (3.1%), fiebre o insomnio (2.9%) y mucositis (2.6%). Estos valores han sido reportados en porcentajes similares de pacientes con terapia estándar en grupos comparativos.¹⁸

En un estudio realizado por Gore et al. se observó posible asociación de aprepitant con neutropenia febril.²⁴

El uso de aprepitant se ha relacionado con fiebre y neutropenia en niños que se les ha suministrado aprepitant comparados con grupo control (25% vs 11.1%).⁸

El efecto adverso más frecuentemente reportado en ensayos pediátricos fase 3 fueron anemia (observado en 17% de los niños comparado con 25% de los controles), seguido por neutropenia febril (16% en ambos grupos), vómitos (15% en ambos), neutropenia (14% contra 12%), trombocitopenia (10% contra 11%), disminución en el recuento de neutrófilos (9% contra 13%) y náusea (9% contra 11%). 2 pacientes en el grupo de aprepitant se retiraron del estudio porque presentaron efecto adverso grave relacionado con su quimioterapia: uno alérgico al carboplatino y uno presentó shock anafiláctico con etopósido. 5 de los pacientes con aprepitant (3%) y 3 pacientes del grupo control (2%) se cree que tuvieron un efecto adverso directamente relacionado con un fármaco del estudio, incluyendo hipo, infección por *C. difficile*, vómitos, constipación, disminución del calcio sérico y potasio y la inversión de la onda T en el electrocardiograma en el grupo de aprepitant y incremento de la ALT y AST (alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa) y náusea en los controles.¹⁸

Choi et al. Describe hiperglucemia en 2 de 32 niños incluidos en una revisión retrospectiva. Choi et al. dió aprepitant a los niños mayores de 20 kg a las siguientes dosis en el día 1: 125 mg seguidos los días 2 y 3 de 80 mg y a los menores de 20 kg dio 80 mg los 3 días.²⁹

Reacciones de hipersensibilidad inmediata han sido reportadas con la administración intravenosa de fosaprepitant, dando como resultado enrojecimiento, eritema, disnea, y anafilaxis. Si ocurre una reacción el

medicamento debe retirarse inmediatamente y no medicarlo nuevamente. Casos raros de reacciones dermatológicas severas incluyen Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis tóxica epidérmica también han sido reportados.¹⁸

Interacción con otras drogas

Aprepitant es inhibidor de CYP3A4 dosis dependiente y debe ser usado con precaución in pacientes que están recibiendo otros medicamentos metabolizados por esta vía. El riesgo de presentar interacciones clínicas es mayor con regímenes de 80 mg o 125 mg. Estudios de aprepitant en pacientes que recibieron midazolam, un sustrato CYP3A4 han demostrado hasta 1.5 veces aumento en el área media bajo la curva de concentración-tiempo de midazolam pero la significancia clínica de las interacciones no ha sido determinada.¹⁸

El Aprepitant como sustrato del citocromo inhibidor de la isoenzima citocromo P-450 3 A4 (CYP3A4) y un inhibidor de CYP2C9/8 y CYP2C19, tiene la capacidad de incrementar la intensidad de la dosis de otros sustratos CYP3A4 dados simultáneamente. Por lo cual algunos de los agentes antineoplásicos que tienen esta misma vía metabólica CYP3A4 dado simultáneamente con el aprepitant pueden incrementar la toxicidad de estos agentes antineoplásicos o en algunos casos disminuir su efecto terapéutico.⁸

Concentraciones de aprepitant pueden ser elevados en pacientes que toman otros agentes que inhiben CYP3A4 como claritromicina, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, nefazodone, nelfinavir, ritonavir o troleandomicina, o reducido en pacientes que toman fuertes inductores de CYP3A4 como rifampicina. Varios agentes quimioterapéuticos son metabolizados por el CYP3A4 y tienen el potencial para una reducción en el metabolismo incluyendo docetaxel, etopósido, ifosfamida, imatinib, irinotecan, paclitaxel, vinblastina, vincristina y vinorelbina. Estudios de la administración de aprepitant con docetaxel o vinorelbina no han mostrado cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en ambos medicamentos.¹⁸

La coadministración de aprepitant y warfarina se ha visto que produce una reducción en la concentración de warfarina clínicamente con 14% en la disminución en el tiempo de protrombina reportado como INR. Es recomendado que los pacientes que toman warfarina tengan monitoreado el INR de 7-10 días después de iniciar un régimen de aprepitant en pacientes esperando a recibir múltiples ciclos de quimioterapia. Aprepitant también puede reducir concentraciones plasmáticas de tolbutamida. La coadministración de aprepitant con paroxetina ha resultado en 25% del área bajo la curva de concentración-tiempo de ambos medicamentos.¹⁸

La administración de aprepitant o fosaprepitant y anticonceptivos hormonales, incluyendo oral, transdérmicos, implantes o intrauterinos, puede reducir su eficacia. Estudios de aprepitant con administración de anticonceptivos orales ha mostrado una reducción en la concentración del 64% en etinilestradiol y noretindrona permaneciendo con una duración de hasta 3 semanas después del tratamiento. Se recomienda un método alternativo o de respaldo a lo largo de tratamiento y hasta un mes después de la discontinuación del aprepitant.¹⁸

Como el aprepitant produce inhibición moderada de CYP3A4 (envuelto en el metabolismo de los corticosteroides) la dosis de dexametasona normalmente usada (3 mg/m² de 1 a 2 veces al día) es reducida en un 50%.³⁰

El uso concomitante de aprepitant o fosaprepitant ya sea con metilprednisolona o dexametasona se ha demostrado que aumenta la concentración del corticosteroide aproximadamente 2 a 2.5 veces. El fabricante recomienda reducir la dosis de metilprednisolona en un 25% cuando se administra el día 1 de aprepitant o fosaprepitant. Dosis orales de prednisona o dexametasona deben reducirse en un 50%.¹⁸

Costos y disponibilidad

El aprepitant está disponible en capsulas de 40 mg, 80 mg y 125 mg. La inyección de fosaprepitant dimeglumina está disponible en 115 mg y 150 mg en viales de dosis única. El promedio de precio de la unidad vendida al mayoreo va de \$90 dólares para la capsula de 40 mg a \$250 dólares para la capsula de 125 mg. Un vial de fosaprepitant cuesta aproximadamente \$300 dólares.¹

Dosis y Vía de administración

La dosis administrada para evitar eméesis asociada a quimioterapicos se da un régimen de 3 dosis que incluye un antagonista de 5-HT₃ y un corticosteroide. En los adultos, la dosis es de 125 mg en el día 1, seguido por 80 mg el día 2 y 3. Esta dosis se usa en casos pediátricos para niños >40kg. La dosis en lactantes y niños pequeños tiene poca información, en un estudio por Merck de fase 3 utilizó un régimen de 3mg/kg en el día 1 y 2 mg/kg dada los días 2 y 3, siendo la dosis máxima la misma que en los adultos.¹⁸

Coppola et al. hizo una revisión de uso de aprepitant en 33 niños menores de 18 años aplicando las siguientes dosis de aprepitant niños con peso menor a 40 kg dio en el día 1: 80 mg y en los días 2 y 3: 40 mg.³¹

Un estudio comparando la eficacia de los antieméticos intravenosos (IV) y la tableta de desintegración oral por sus siglas en inglés (ODT) de ondansetrón en un estudio aleatorizado retrospectivo de 22 niños. Se obtuvo un control completo y mejor en el 92% de los pacientes con el grupo intravenoso y 93% de los pacientes en el grupo ODT. En otro estudio, la seguridad de una dosis carga de ondansetrón (16mg/m², máximo 24mg) fue estudiado en 37 pacientes. Los autores concluyeron que una carga de ondansetrón intravenoso parece ser seguro en lactantes, niños y adolescentes.²

La dosis recomendada en el adulto para prevenir náusea y vómito después del postoperatorio es 40 mg dentro de 3 hrs de la inducción de la anestesia. No hay dosificación pediátrica disponible para esta indicación. El aprepitant debe administrarse una hora antes de la quimioterapia y puede tomarse con o sin alimentos. No se recomienda ajustar la dosis para aprepitant o fosaprepitant en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. No hay datos clínicos con respecto a la dosificación en insuficiencia hepática grave. El aprepitant no se elimina por hemodiálisis.¹⁸

En los adultos el fosaprepitant se administra ya sea como dosis única de 150 mg para quimioterapia altamente emetogénica o 3 dosis de 115 mg el día 1, seguido de dosis de 80 mg los días 2 y 3. Debe infundirse por alrededor de 15 a 20 minutos. La forma intravenosa es estable por 24 hrs a temperatura ambiente y

no debe ser mezclado con fluidos que contienen cationes divalentes incluyendo soluciones de ringer lactato.¹⁸

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE NEUROKININA 1 (NK-1) CON ACCIÓN ANTITUMORAL

Antagonistas NK-1 y su relación con cáncer

El antagonista del receptor NK-1 L-733,060 (derivado de una piperadina) muestra gran afinidad por el receptor humano NK-1 in vitro y L-732,138 (derivado de un L-triptofano) muestra un competitivo y selectivo antagonismo por este receptor. Se ha demostrado que L-733,060 ejerce una actividad antitumor contra líneas celulares de melanoma humano, neuroblastoma, glioma, retinoblastoma, carcinoma pancreático, laríngeo, gástrico, y de colon. Y el L-732,138 tiene actividad antitumor contra glioma, neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma laríngeo y melanoma. El aprepitant es un antagonista selectivo de NK-1 humano de gran afinidad. Hasta la fecha ha sido usado como antidepresivo, ansiolítico y antiemético. Además ha sido reportado que el aprepitant es una droga antitumor de amplio espectro, provocando por ejemplo, acción antitumor contra células de melanoma.¹⁹

La expresión del receptor NK-1 está incrementada de 25 hasta 36 veces más en líneas celulares de cáncer pancreático humano en comparación con controles normales y que las muestras tumorales de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad exhiben niveles de receptores de NK-1 significativamente más altos. En leucemia linfoblástica aguda la sustancia P es expresada en el citoplasma de blastos humanos. Por consiguiente, la sustancia P puede ser liberada por estas células, estimulando su propia mitogénesis con un mecanismo vía autocrino/paracrino, aunque el péptido también puede ser liberado por terminaciones nerviosas y no debe ser descartado el papel potencial de células estromales de médula ósea como fuente de sustancia P.¹⁹

Antagonistas NK-1 y su acción antitumoral

En el experimento realizado por Muñoz M. et al se observó que todas las células de LLA expresaron receptores para NK-1 y que después de unirse el receptor NK-1 y la sustancia P ejercían una fuerte acción mitogénica, porque en dicho experimento la acción de la sustancia P de proliferación celular fue parcialmente revertida en ambas líneas celulares de LLA por la administración de antagonistas del receptor NK-1. Esto sugiere que los antagonistas de receptor NK-1 bloquean dicho receptor expresado en células tumorales y que la estructura de las diferentes moléculas piperidina (L-733,060), L-triptofano (L-732,138), y morfolina (aprepitant) ejercen la misma acción antitumor (estas moléculas tienen en común su especificidad únicamente en el receptor NK-1).¹⁹

El bloqueo del receptor NK-1 en células de LLA por antagonistas de receptor NK-1 sería inhibir tanto la síntesis de ADN y la proliferación celular a través de la vía mitogen protein cinasa activada (MAPK). Por otra parte, ha sido

reportado que los antagonistas del receptor NK-1 decrecen la fosforilación de Akt basal, lo que indica la presencia de una forma constitutivamente activa del receptor NK-1 produciendo apoptosis en células tumorales, y que también causan la escisión de la caspasa-3 y la proteólisis poli (ADP-ribosa) polimerasa.¹⁹

Neoangiogenesis, un sello distintivo del desarrollo tumoral, ha sido asociado con incremento de inervación de tejido y la expresión de receptores NK-1. El efecto de la sustancia P sobre el crecimiento de vasos capilares in vivo ha sido reportado, y ha sido demostrado que agonistas de receptor NK-1 también inducen angiogénesis. Es también sabido que la proliferación de células endoteliales incrementa de una manera dependiente de concentración. También se ha visto la falta de migración de células tumorales a través del bloqueo de la sustancia P por antagonistas de NK-1, ya que la sustancia P se ha visto que puede inducir un cambio en la apariencia de la membrana celular incluyendo formación de vesículas, este cambio en la membrana es importante para la movilización celular, la extensión celular y la infiltración de células cancerosas. Sin embargo, ha sido reportado que el aprepitant y L-733,060 bloquean rápidamente los cambios en la apariencia de la célula inducidos por la sustancia P.¹⁹

CLASIFICACIÓN DE LA EMETOGENICIDAD DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

POGO (Pediatric Oncology Group of Ontario) clasifica a la emetogenicidad y la define como alta <90%, moderada 30 a <90%, baja 10 a <30% y mínima <10% de posibilidad de causar emesis cuando la profilaxis con antiemético no fue suministrada.⁸

A continuación se muestra un cuadro de los antineoplásicos y su grado de emetogenicidad.⁴

Riesgo	Fármaco
Alto >90%	Intravenoso
	Cisplatino (50mg/m ² o mas)
	Oral
	Temozolamida a dosis altas (>150 mg/m ² /dia o mas).
	Mecloretamina
	Estreptozotocina
	Dacarbazina
	Ciclofosfamida > 1500 mg/m ²
	Combinación AC o EC
	Procarbazina
	Intravenoso
	Oxaliplatino
	Citarabina >1000 mg/m ²
Carboplatino	
Ifosfamida	
Ciclofosfamida < 1500 mg/m ²	
Doxorrubicina	
Epirubicina	

	Daunorrubicina Idarrubicina Irinotecán
	Oral Ciclofosfamida Etipósido Temozolamida a dosis bajas (75mg/m2/dia)
Bajo (10-30%)	Vinorelbina Imatinib Intravenoso Topotecán Gemcitabina Doxorrubicina liposomal Mitoxantrona Docetaxel Paclitaxel Etopósido Pemetrexed Metotrexato Mitomicina 5 fluoracilo Citarabina <100 mg/m2 Bortezomib Trastuzumab
Mínimo (<10%)	Oral Capecitabina Fludarabina, clofarabina. Topotecpan. Intravenoso Bleomicina Busulfán (dosis bajas) 2-Clorodeoxiadenosina, cladribina Fludarabina Vincristina Vinblastina Vinorelbina Bevacizumab Cetuximab
	AC= Antraciclinas + ciclofosfamida EC= adriamicina o epirubicina y ciclofosfamida. Adaptado de Herrsted (2007) y Valle Solis ³

CISPLATINO

Cisplatino es un fármaco alquilante de bajo peso molecular cuyo efecto citotóxico se deriva, principalmente, de la inhibición de la síntesis de ADN. Cisplatino se intercala en la doble hélice del ADN y establece enlaces intra e intercatenarios, detiene el ciclo celular en la fase G2 y activa la apoptosis.³²

La administración de cisplatino está indicada en tumores metastásicos de testículo y ovario, cáncer avanzado de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y en carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico).³²

A las dosis habitualmente empleadas en clínica, las mayores concentraciones de platino se alcanzan en hígado, próstata y riñón, son algo menores en vejiga, músculo, testículo, páncreas y bazo, y las concentraciones más bajas se alcanzan en intestino, cápsulas suprarrenales, corazón, pulmón, cerebro y cerebelo.³²

Tras la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma biexponencial como consecuencia de su amplia distribución a tejidos y de su excreción renal. Se estima que el aclaramiento renal está alrededor de 0,7 L/h, con una variabilidad interindividual que varía entre el 16 y el 54%. No obstante, cisplatino se une a diversas proteínas (glutación y albúmina), aminoácidos (metionina y cisteína) y nucleótidos formando complejos de peso molecular superior a 50 KDa. La unión a proteínas es >90%. Solo entre el 27 y el 45% de la dosis administrada se elimina en un período de 84 a 120 horas. Cisplatino también es excretado en una pequeña proporción en la bilis y en saliva.³²

Entre los efectos adversos más importantes que limitan las dosis de cisplatino utilizadas en la práctica clínica se encuentra la toxicidad renal, auditiva y hematológica. No obstante, también se han documentado diversas toxicidades de menor incidencia a nivel gastrointestinal, así como alteraciones de los electrolitos séricos, hiperuricemia, neurotoxicidad y toxicidad ocular.³²

La toxicidad renal es dosis-dependiente y acumulativa, constituye el principal efecto adverso limitante de la dosis. Diversos estudios sugieren que el cisplatino acumulado en el riñón induce de manera directa la necrosis y apoptosis de las células tubulares del riñón.³²

RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS LATINOAMERICANAS DE MANEJO DE LA NÁUSEA Y EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Es recomendable administrar antieméticos de acuerdo con la clasificación del riesgo de emetogenicidad de la quimioterapia. Los pacientes deben recibirlos cada día de la quimioterapia y dos días después de ella. Los pacientes que reciben regímenes de cisplatino durante cinco días deben ser tratados con antagonistas de 5-HT₃ + dexametasona + aprepitant.⁴

Los fármacos recomendados para prevención de emesis en quimioterapia IV de alto riesgo emetogénico son granisetron IV (1 mg máximo 11) u ondasetron (16 mg) o palonosetron (0.25 mg IV) + dexametasona (12 mg IV más 8 mg VO, días 2-4) + aprepitant (125 mg, día 1 + 80 mg VO, días 2 y 3), con lorazepam (0.5-1 mg VO, días 1-4) + bloqueador H₂ o inhibidor de la bomba de protones, ambos a criterio médico. Asimismo, se recomienda el fosaprepitant (150 mg IV), en dosis única el primer día. Cuando se administra VO, las dosis son 125 mg el día 1 y 80 mg los días 2 y 3. Con todo, la combinación fosaprepitant + palonosetron + dexametasona es en verdad efectiva.⁴

Cuando los pacientes reciben agentes con emetogenicidad mínima no es necesaria la administración de antieméticos. El mejor tratamiento antiemético es la prevención.⁴

Tratamiento de la náusea y vómitos anticipatorios

En la náusea y vómitos anticipatorios cuando existe un bloqueo completo (triple esquema: aprepitant + dexametasona + palonosetrón), la náusea y el vómito disminuyen. Si bien el mecanismo no es muy conocido, parece que al bloquear los de tipo agudo y tardío la dopamina no cumple su papel de memoria-recompensa y no quedan registrados.⁴

En caso de no tener respuesta con el triple esquema (aprepitant + dexametasona + palonosetrón), las principales técnicas conductuales que podrían controlar la náusea y el vómito anticipatorios son hipnosis, biorretroalimentación, yoga, entrenamiento de relajación muscular progresiva, desensibilización sistemática.⁴

A pesar de que la mayoría de los pacientes tratados con antieméticos logra una protección completa con 5-HT₃, NK1-RA y los corticosteroides, un número considerable sigue cursando con náusea y vómito asociado a quimioterapia (CINV).⁴

Los antagonistas del receptor de serotonina (5-HT₃) y los antagonistas del receptor de neurocinina 1 (NK1RA) son efectivos como terapia contra CINV.⁴

Los pacientes en tratamiento con agentes emetogénicos bajos deben recibir una sola dosis de 8 mg de dexametasona antes de la quimioterapia. En su defecto es posible utilizar un bloqueador del receptor de 5-HT₃.⁴

Tratamiento de la náusea y vómitos retardados

Dado que el palonosetrón se une con el receptor de 5-HT₃ (100 veces más que ondansetrón, granisetrón y dolasetrón, y una vida media de 40 horas), proporciona mayor control de la náusea y el vómito, comparado con los antagonistas de 5-HT₃, en especial durante las 24 a 120 horas posteriores a la quimioterapia.⁴

En la actualidad se encuentran disponibles cinco antagonistas del receptor de serotonina o 5-HT₃: ondansetrón, granisetrón, tropisetron, dolasetrón y palonosetrón.⁴

En el manejo de náusea retardada (por quimioterapia moderadamente emetogénica), los antagonistas de 5-HT₃ son una terapia alternativa a la dexametasona.⁴

Se recomiendan dexametasona y antagonistas de 5-HT₃ para pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia por trasplante de médula ósea y células progenitoras de sangre periférica.⁴

Tratamiento en pacientes con quimioterapia moderadamente emetogénica

En la terapia moderadamente emetogénica se utiliza la combinación de antagonistas de serotonina (5-HT₃) + antagonistas de neurocinina + esteroide.⁴

Tratamiento en pacientes con quimioterapia altamente emetogénica

Los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetogénica deben recibir terapia combinada de antagonista de neurocinina 1 (NK1) + antagonista 5-HT₃ + dexametasona. *Recomendación A1*.⁴

La adición de dexametasona (4 a 8 mg/m²) al antagonista 5-HT₃ de elección duplica la posibilidad de un control completo de la náusea y vómito en pacientes pediátricos con quimioterapia altamente emetogénica.⁴

El uso de aprepitant en adolescentes que reciben quimioterapia de alta emetogenicidad es bien tolerado. El régimen de dosificación para adultos es apropiado para adolescentes.⁴

Aunque se desconoce el mecanismo de acción de los esteroides, y no estén aprobados como agentes antieméticos, si se utilizan en combinación con otros agentes antieméticos, aumentan su efecto terapéutico en la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia. La dexametasona es el esteroide más usado (aunque también se podría utilizar metilprednisolona o prednisona en caso de no contar con dexametasona). Se recomienda la administración de 20 mg de dexametasona (12 mg cuando se prescribe aprepitant) en pacientes con riesgo alto, una dosis de 12 mg cuando la quimioterapia es de riesgo moderado y de 8 mg en riesgo bajo.⁴

Usar esteroides durante un plazo corto (máximo 5 días) no provoca reacciones adversas importantes, a menos que tenga una contraindicación relativa como hiperglucemia o hipertensión no controladas.⁴

No se recomienda la combinación metoclopramida + esteroides para tratar la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia. *Recomendación A1*⁴

Antagonistas de Neurokinina-1

Los antagonistas del receptor de neurocinina (aprepitant, fosaprepitant, casopitant, netupitant y rolapitant) inhiben el receptor NK-1 en los sistemas nerviosos central y periférico.⁴

El triple esquema aprepitant + 5-HT₃ (ondansetrón o palonosetrón) + dexametasona ha demostrado reducir significativamente la emesis aguda y tardía en pacientes que reciben quimioterapias alta y moderadamente emetogénicas, en comparación con el esquema existente de 5-HT₃ + dexametasona para control de emesis aguda y como tardía. *Recomendación B-1*⁴

Aunque no se encuentra disponible en América Latina, el tratamiento óptimo para prevenir náusea y vómito en pacientes que reciben agentes antineoplásicos altamente emetogénicos es la combinación de antagonista del receptor de neurocinina 1 (días 1 a 3 con aprepitant; sólo día 1 con fosaprepitant) + antagonista de serotonina 5-HT₃ (día 1 solamente; si es ondansetrón, días 1 y 2) + dexametasona (días 1 a 3 o 1 a 4).⁴

RECOMENDACIONES DE LA MASCC (MULTINATIONAL ASSOCIATION OF SUPPORTIVE CARE IN CANCER)/ ESMO (EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY) PARA EL TRATAMIENTO DE CINV

Combinaciones de antagonista de receptor 5-HT₃ y dexametasona mostraron incremento en la eficacia con respecto a antagonista del receptor 5-HT₃ solo. Todos los pacientes pediátricos que se encuentra recibiendo quimioterapia de alta o moderada emetogenicidad deberían recibir una combinación de un antagonista de receptor 5HT₃ y dexametasona para prevenir emesis aguda.²

Uso de corticosteroides

Son antieméticos efectivos para CINV especialmente cuando se combinan con antagonistas del receptor 5-HT₃ (nivel de evidencia MASCC: moderado, nivel de consenso: alto/ ESMO nivel de evidencia: II, grado de recomendación: B). No es posible recomendar una dosis óptima de dexametasona.²

Corticosteroides son más efectivos en náusea y vómito inducido por quimioterapia que la clorpromazina o metoclopramida. La combinación de un esteroide con metoclopramida es más efectiva que la clorpromazina sola. La combinación de ondansetrón y dexametasona fue superior que el ondansetrón solo en el control de episodios de emesis en niños que recibieron quimioterapia moderada o altamente emetogénica. La dosis óptima de esteroides en niños ha sido determinada. En la práctica clínica una dosis de dexametasona se encuentra en el rango de 10 a 14 mg/m² es usualmente usada. En lo que respecta a la seguridad de los corticosteroides, estos han sido considerados en el tratamiento corticosteroideo, especialmente en niños mayores de 10 años, incrementa el riesgo de osteonecrosis aséptica. Por otra parte, los estudios de laboratorio sugieren que los esteroides pueden interferir con la respuesta a la quimioterapia en líneas celulares en el osteosarcoma, pero esto aún no ha sido probado in vivo.²

Respecto a los antagonistas de Neurocinasa1

Se encontró un estudio en donde las dosis de aprepitant utilizadas en adolescentes fueron las mismas utilizadas en adultos (125mg día 1, 80 mg 2-3 días), se recogieron muestras plasmáticas de 17 pacientes, observando que la concentración-tiempo fue generalmente similar entre adolescentes y adultos. El régimen de aprepitant (aprepitant, ondansetrón, dexametasona) fue comparado al régimen control (ondansetrón, dexametasona) mostrando una tasa de respuesta completa definida como no emesis y no uso de medicación de rescate de 60.7% vs 38.9% (fase aguda), 35.7% vs 5.6% (fase retardada) y 28.6% vs 5.6% (fase general). Aunque la tasa de respuesta completa fue mejor con el régimen de aprepitant, el significado estadístico no se alcanzó, atribuido al pequeño número de pacientes. El estudio paralelo farmacocinético realizado en paralelo sugirió que el régimen de dosis de adultos era apropiado para adolescentes.²

Los antagonistas de receptor NK-1 (aprepitant) en combinación con ondansetrón y dexametasona refiere una actividad prometedora, sin embargo, se necesitan más ensayos donde se utilicen estos 3 medicamentos para extraer conclusiones para recomendación.²

Control de emesis con agentes antineoplásicos altamente emetogénicos

Quimioterapia altamente emetogénica en fase aguda: todos los pacientes deben recibir profilaxis con combinación de antagonistas de receptor 5-HT₃ y dexametasona (MASCC nivel de confianza: moderada, nivel de consenso: alta/ ESMO nivel de evidencia: III, grado de recomendación: B).²

Tabla 1. Comparación de la nueva guía de emesis inducida por quimioterapia en adultos y niños.

Nivel de riesgo de	Guía antiemesis en adultos	Nivel de confianza científica MASCC/	Guía antiemesis en niños	Nivel de confianza
--------------------	----------------------------	--------------------------------------	--------------------------	--------------------

emesis		nivel de consenso		científica MASCC/ nivel de consenso
Alto (90%)	Día 1: antagonista 5HT3+DEX+(fos)aprepitant Día 2-3: DEX+aprepitant Día 4: DEX	Alto/alto Alto/moderado	Día 1:antagonista 5HT3+DEX Día 2-4: no posible recomendación	Moderado/alto No aplicable
Moderado basado AC	Día 1: antagonista 5HT3+DEX+(fos)aprepitant Día 2-3: aprepitant	Alto/alto Moderado/moderado	No aplicable	No aplicable
Moderado (30-90%)	Día 1: palonosetrón+DEX Día 2-3: DEX días 2-3	Moderado/moderado Moderado/moderado	Día 1: antagonista 5HT3+DEX Día 2-4: no posible recomendación	Moderado/alto No aplicable
Bajo (10-30%)	Día 1: DEX o antagonista 5HT3 o antagonista de dopamina Día 2-3: no profilaxis de rutina	No posible confianza/moderado	No posible recomendación	No aplicable
Mínimo (< 10%)	Día 1: no profilaxis de rutina Día 2-3: no profilaxis de rutina	No posible confianza/ alta	No posible recomendación	No aplicable
DEX: dexametasona, AC Combinación de un antracíclico (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.				

RECOMENDACIONES SEGÚN POGO (PEDIATRIC ONCOLOGY GROUP OF ONTARIO EN EL CONTROL DE LA NÁUSEA Y EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Control óptimo de AINV agudo en niños que reciben agentes antineoplásicos de alto riesgo emético:

- Niños >12 años que reciben agentes antineoplásicos de alto riesgo emético que no se ha sabido o sospechado interacción con aprepitant: ondansetrón o granisetron + dexametasona + aprepitant.
- Niños > 12 años que reciben agentes antineoplásicos de alto riesgo emético que es sabido o sospechado su interacción con aprepitant: ondansetrón o granisetron + dexametasona.
- Niños <12 años que reciben agentes antineoplásicos de alto riesgo emético: ondansetrón o granisetron + dexametasona.⁸

Se recomienda el uso de aprepitant sea restringido a niños mayores de 12 años que se haya visto que el agente antineoplásico no tenga interacción con aprepitant, no hay evidencia de su uso en menores de ésta edad.⁸

Pacientes que tienen agentes antineoplásicos con acción emética moderada se recomienda administrar ondansetron o granisetron + dexametasona. Pacientes con agentes antineoplásicos con acción emética baja se recomienda administrar ondansetron o granisetron. En pacientes con antineoplásicos con mínimos riesgos antieméticos no está indicado la profilaxis de rutina.⁸

Alternativas no farmacológicas para el control de náusea y vómito inducida por quimioterapia (CINV)

Otras acciones antiemeticas no farmacológicas para la prevención de CINV en el uso de agentes antineoplásicos sea cualquiera el riesgo emético que tengan:

se sugiere acupuntura, acupresión, imaginación guiada, la musicoterapia, relajación muscular progresiva y el apoyo psico-educativo. La realidad virtual puede ser beneficiosa. Se sugieren las siguientes intervenciones dietéticas: comer comidas pequeñas y frecuentes, reducir aromas alimentarios y otros estímulos con olores fuertes, evitar comidas picantes, grasosas o saladas, tomar antieméticos antes de las comidas para que el efecto esté presente durante y después de las comidas, y las medidas y alimentos (por ejemplo “comidas confortantes”) que ayuda a minimizar náusea en el pasado.⁸

Alternativas cuando hay contraindicación de corticosteroides

En pacientes con antineoplásicos con alta emetogenicidad y que tienen contraindicado los corticosteroides se sugiere ondansetron o granisetron + clorpromazina o nabilona. En pacientes que reciben antineoplásicos con moderada emetogenicidad con contraindicación de corticosteroides se recomienda ondansetron o granisetron + clorpromazina o metoclopramida o nabilona.⁸

Recomendaciones en las dosis de antieméticos

El esquema antiemético que ha sido efectivo en niños que reciben agentes antineoplásicos son:

- Aprepitant en niños mayores de 12 años: día 1: 125 mg VO cada 24 hrs; día 2 y 3: 80 mg VO una vez al día. Seguido de clorpromazina a dosis de 0.5mg/kg/dosis IV cada 6 hrs. En caso de antineoplásicos altamente eméticos complementar con dexametasona 6mg/m²/dosis IV o VO cada 6 hrs. Si se está dando simultáneamente con aprepitant, reducir dosis de dexametasona a la mitad.⁸

Se recomienda en niños que reciben terapia con antineoplásicos con moderada emetogenicidad dexametasona a las siguientes dosis:

- <0.6m²: 2 mg/dosis IV o VO cada 12 hrs.
- >0.6m²: 4 mg/dosis IV o VO cada 12 hrs.

Si se está dando simultáneamente con aprepitant, reducir la dosis de dexametasona a la mitad.

En niños que reciben antineoplásicos altamente, moderadamente o con baja emetogenicidad se recomienda la siguiente dosis de granisetron: 40 mcg/kg/dosis IV como dosis única. En caso de que sea moderada o con baja emetogenicidad se puede dar vía oral a la misma dosis cada 12 hrs.⁸

En niños que reciben antineoplásicos con moderada emetogenicidad se recomienda la siguiente dosis de metoclopramida: 1 mg/kg/dosis IV preterapia dosis única seguido de 0.0375 mg/kg/dosis VO cada 6 hrs. Dar difenidramina o benzotropina simultáneamente.⁸

Se sugiere el uso de nabilona a la siguiente dosis:

- <18 kg: 0.5mg/dosis VO 2 veces al día.
- 18-30 kg: 1mg/dosis VO 2 veces al día.
- >30 kg: 1 mg/dosis VO 3 veces al día.
- Máximo: 0.06mg/kg/día.⁸

Se recomienda la siguiente dosis de ondansetron en niños que reciben terapia antineoplásica altamente emetogénica: 5 mg/m²/dosis (0.15mg/kg/dosis) IV o VO pre-terapia única dosis luego cada 8 hrs.⁸

En niños que reciben terapia antineoplásica moderadamente emetogénica, dar ondansetrón: 5mg/m²/dosis (0.15mg/kg/dosis, máximo 8mg/dosis) IV o VO pre-terapia única dosis y luego cada 12 hrs.⁸

En niños con antineoplásicos de baja emetogenicidad se da ondansetrón 10 mg/m²/dosis (0.3mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis) IV o VO pre-terapia única dosis.⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de episodios de respuesta completa o incompleta en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia que contienen cisplatino y que cuentan con profilaxis antiemética con ondansetrón, aprepitant y dexametasona?

JUSTIFICACIÓN

La Emesis provocada por quimioterapia ha sido causa de abandono de tratamiento oncológico, por eso es importante tratar de brindar una mejor calidad de vida al paciente con el control de la náusea o del vómito sobre todo en pacientes que cuentan con tratamiento con cisplatino el cual es clasificado como un antineoplásico altamente emetogénico.

Además, se desconoce el número de episodios de respuesta completa e incompleta en la prevención de la náusea y el vómito inducida por quimioterapia que contenga cisplatino en pacientes que reciben profilaxis con aprepitant, ondansetrón más dexametasona.

Los causantes del reflejo de náusea-vómito son un conjunto de neuronas y receptores (5-HT₃, neurocinina 1, que se encuentran en la zona gatillo y el centro del vómito. Los receptores 5-HT₃ se encargan de los vómitos agudos al ser estimulados por la serotonina, que en mayor medida se libera en las células enterocromafines del duodeno, los NK1 provocan vómitos tardíos por la liberación y agonismo de la sustancia P en el sistema nervioso central. Por tal razón al otorgar una terapia más completa con esteroide, inhibidores de 5-HT₃ como el ondansetrón y el aprepitant inhibidor de la neurocinina 1, esperamos una respuesta completa en la prevención de náusea y vómito inducida por quimioterapia.

OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de episodios de respuesta completa y respuesta incompleta en la prevención de náusea y vómito con antieméticos con aprepitant, ondansetrón y dexametasona en niños con tumores sólidos que reciben quimioterapia que contenga cisplatino.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar el porcentaje de niños que cuentan con respuesta completa con los antieméticos aprepitant ondansetrón y dexametasona que reciben quimioterapia con cisplatino.
- b) Determinar el porcentaje de niños que cuenta con respuesta incompleta a los antieméticos aprepitant ondansetrón y dexametasona que reciben quimioterapia con cisplatino.

HIPÓTESIS

En la prevención de la náusea y vómito inducida por quimioterapia con aprepitant ondansetrón y dexametasona esperamos una respuesta completa en el 85% de los pacientes que reciben quimioterapia que contenga cisplatino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Prospectivo, observacional.

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la recolección de datos será a partir del 1 Mayo al 31 Julio de 2016.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con superficie corporal mayor de 1 o más de 28 kilos con diagnóstico de tumor sólido (tumores germinales, rhabdomyosarcomas, osteosarcomas, hepatoblastomas, hepatocarcinomas) que estén siendo tratados con un protocolo de quimioterapia que contenga cisplatino, que se encuentren hospitalizados en el servicio de oncología pediátrica del hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, durante el periodo del 1 Mayo al 31 de julio del 2016.

Tamaño de la muestra: En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra. Muestra no paramétrica, casos consecutivos por convenir así al estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo, se calcularán medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las

cualitativas, números absolutos y porcentajes; para las variables con escala cuantitativa, promedio o mediana y desviación estándar o intervalos intercuartílicos considerando el tipo de distribución.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con superficie corporal mayor de 1 o más de 28 kilos.

Pacientes de ambos géneros.

Pacientes que reciban quimioterapia que contenga cisplatino

Pacientes que tengan diagnóstico de tumor sólido (tumores germinales, rdbdomiosarcomas, osteosarcomas, hepatoblastomas, hepatocarcinomas).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que no puedan recibir medicamentos vía oral por cualquier causa

Pacientes que no reciban cisplatino

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que no hayan podido ser evaluados dentro de las 0 a las 24 hrs después de administrada la quimioterapia y de las 24 a las 120 hrs después de haber infundido los antineoplásicos.

Pacientes que tengan náusea y vómito anticipatorios.

Definición de variables

Independientes

Tipo de antieméticos utilizados: Tipo de fármacos antieméticos administrados para la profilaxis de la náusea y vómito inducido por quimioterapia.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Unidades de medición: aprepitant ondansetrón dexametasona.

Esquema de quimioterapia utilizado: Esquema de quimioterapia empleado para el tratamiento del cáncer.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Unidades de medición: cisplatino

Tipo de tumor: Diagnóstico histopatológico obtenido del reporte oficial.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Unidades de medición: tumores germinales, rdbdomiosarcomas, osteosarcomas, hepatoblastomas, hepatocarcinomas.

Dependientes

Presencia de náusea y vómito: Presencia de náusea y vómito inducido por quimioterapia

Escala de medición: Cualitativa, nominal.

Unidades de medición: Presente/ausente.

Grado de respuesta al tratamiento profiláctico contra la náusea y vomito:
Presencia o no de náusea o vómito se presenten después de los primeros 5 días de la aplicación de quimioterapia.

Escala de medición: Cualitativa, nominal.

Unidades de medición: Respuesta completa, respuesta incompleta.

Universales

Género: Género asignado en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa.

Unidades de medición: Femenino, masculino.

Edad: Años cumplidos desde el nacimiento hasta el inicio del tratamiento

Escala de medición: Cuantitativa, continúa.

Unidades de medición: Años.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido desde el evento de nacimiento de la persona hasta el momento de su constatación. ³³	Dato consignado en el expediente clínico.	Cuantitativa	Discreta	Años exactos y cumplidos del paciente.
Género	Conjunto de seres que tiene uno o varios caracteres comunes. Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo. ³³	Dato consignado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Tipo de antieméticos utilizados	Fármacos que sirven para contener el vómito. ⁷	Tipo de fármacos antieméticos administrados para la profilaxis de la náusea y vomito inducido por quimioterapia	Cualitativa	Nominal	1. Aprepitant, ondansetrón y dexametasona.
Tipo de quimioterapia utilizada	Administración de drogas antineoplásicas que son fármacos que se utilizan en el tratamiento curativo o paliativo de procesos tumorales. ³⁴	Esquema de quimioterapia empleado para el tratamiento del cáncer.	Cualitativa	Nominal	Cisplatino
Tipo de tumor	Diagnóstico histopatológico obtenido del reporte oficial.	Diagnostico histopatológico obtenido del reporte oficial.	Cualitativa	Nominal	1. tumores germinales, 2. rhabdiosarcomas, 3. osteosarcomas, 4. hepatoblastomas, 5. hepatocarcinomas.

Grado de respuesta al tratamiento profiláctico contra la náusea y el vomito	Presencia o no de náusea o vómito se presenten después de los primeros 5 días de la aplicación de quimioterapia. ³⁵	<p>Respuesta completa: Ausencia de vómito, náusea y no uso de terapia de rescate.³⁵</p> <p>Respuesta incompleta: Presencia de más de 1 vómito o presencia de náusea durante los 5 días posteriores al inicio de quimioterapia</p>	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Respuesta completa, Respuesta incompleta
Presencia de náusea y vomito	Presencia de náusea y vomito inducido por quimioterapia	La existencia de náusea o vómito inducida por quimioterapia	Cualitativa	Nominal	<p>Emésis temprana: Antes de 24 hrs del inicio de quimioterapia</p> <p>Emésis tardía: Más de 24 hrs hasta 120 hrs de infundida la quimioterapia.⁴</p>

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El protocolo se someterá a evaluación por la el Comité Local de Investigación del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza. Después de la aprobación a los pacientes pediátricos con superficie corporal mayor de 1 o más de 28 kilos con diagnóstico de tumor sólido, que estén siendo tratados con un protocolo de quimioterapia que contenga cisplatino, que se encuentren hospitalizados en el servicio de oncología pediátrica durante el periodo de mayo a julio del 2016. Durante la hospitalización y una hora previa a la administración del cisplatino se les pre medicará con antieméticos aprepitant mas ondansetrón más dexametasona, el aprepitant se dará 125mg vía oral en el día 1, 80 mg vía oral en el día 2 y 80 mg vía oral en el día 3. La dexametasona se dará a razón de 8 mg IV cuando la superficie corporal del paciente sea de 1 y 4 mg IV cuando la superficie corporal sea de 0.5, para el ondansetrón se dará IV a niños con superficie corporal de 1 se darán 8 mg y a los niños con superficie corporal de 0.5 se darán 4mg. Una vez administrada la pre medicación con estos antieméticos, se infundirá la quimioterapia que contenga cisplatino más otras drogas, de acuerdo al protocolo con el que se esté tratando el paciente. La náusea y vómitos inducidos por quimioterapia serán evaluados para ver si tuvieron una respuesta completa o respuesta incompleta, en las horas 0 a la 24hr (Temprana) después de haber infundido la quimioterapia y de la hora 24 a la 120 hrs después de haber recibido la quimioterapia (Tardía), estos datos serán concentrados en una hoja de Excel y analizados posteriormente con el sistema SPSS.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio, de acuerdo el Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud, corresponde a un estudio con riesgo mínimo en vista que se realizará un estudio observacional con estos medicamentos ya previamente aprobados en niños como seguros y que además son profilácticos para la náusea y vomito inducidos por quimioterapia. En las guías de la POG (Pediatric Oncology Group) se recomienda la utilización de este esquemas de antieméticos con aprepitant ,

ondansetrón y dexametasona para la prevención de náusea y vómito inducida por quimioterapia, ambos aprobados por la Food and Drug Association.

En la actualidad se conoce que la terapia profiláctica con aprepitant ondansetrón y dexametasona para la prevención de náusea y vómito son seguras y efectivas en niños, ambas terapias han sido aprobadas por la American Society of Clinical Oncology.

De acuerdo a la Declaración de Helsinki el propósito de la investigación científica es comprender causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, sin embargo es deber del médico promover y velar por la salud, proteger la vida, dignidad, integridad, derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad, bienestar y derechos de los pacientes que participan en la investigación médica. Y aunque el objetivo de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

El protocolo será evaluado por el Comité de Ética de Investigación para su aprobación antes de comenzar el estudio. Durante el estudio se resguardara la confidencialidad de los datos proporcionados del paciente.

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: En el hospital se cuenta con los médicos capacitados para la atención de los niños con cáncer. Por el número de pacientes que atiende el hospital se espera que aproximadamente entre 5 y 7 pacientes por mes cumplan los criterios de selección; de esta forma el reclutamiento de pacientes se llevará a cabo en alrededor de tres meses

Recursos materiales: El hospital cuenta con los recursos materiales necesarios para que se lleve a cabo el estudio.

Recursos financieros: No se requieren.

BIBLIOGRAFIA

Mostrado por orden de aparición:

1. Bauters T, Verlooy J, Robays H, Benoit Y, Laureys G. Emesis Control by aprepitant in children and adolescents with chemotherapy. *Int J Clin Pharm* 2013; vol. 35: 1021-1024.
2. Jordan K, Roila F, Molassiotis A, Maranzano E, Clark-Snow R, Feyer P. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO Guideline update 2009. *Support Care Cancer* 2011; Vol 19, suppl 1: S37-S42.
3. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present and future recommendations. *Oncologist*. 2007; 12 (9): 1143-50.
4. Ochoa Carrillo FJ, Cervantes Sánchez G, Fuentes Albuero A, Erazo Valle Solís A, Escudero de los Ríos P, Cárdenas Cardos R, et al. Guías latinoamericanas de manejo de la emesis en oncología, hematología o radioterapia. *GAMO* 2013; Vol. 12, suppl. 1: 3-12.
5. Smith A, Repka T, Weigel B. Aprepitant for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45: 857-60.
6. Basch E, Prestrud A, Hesketh P, Kris G, Feyer P, Somerfield M, et al. Antiemetics: American society of clinical Oncology, Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; vol 29, No. 31: 4189-4197.
7. Madrideo M. R. y Hernández C. V. Antieméticos. *Terapéutica en APS* 2005; 12 (9): 631-40.
8. Dupuis L, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson P, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the Prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1073-1082.
9. Rodgers C, Kollar D, Taylor O, Bryant R, Crockett K, Gregurich MA, et al. Nausea and vomiting perspectives among children receiving moderate to highly emetogenic chemotherapy treatment. *Cancer Nurs* 2012; 35 (3): 203-210.
10. Rodgers C, Norville R, Taylor O, Poon C, Hesselgrave J, Gragurich MA, et al. Children's coping strategies for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncol Nurs Forum* 2012; 39: 202-209.
11. Small BE, Holdsworth MT, Raisch DW, Winter SS. Survey ranking of emetogenic control in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 22 (2): 125-32.
12. Holdsworth T. M, Raisch D. W. y Frost J. Acute and Delayed Nausea and Emesis Control in Pediatric Oncology Patients. *American Cancer Society*. 2006; Vol 106, No.4: 931-940.

13. Naylor RJ, Pharmacology of Ondansetron. *Eur J Anesthesiol* 1992; 9 (Suppl 6):3-10
14. Lindley C, Blower P. Oral serotonin type 3-receptor antagonist for prevention of chemotherapy-induced emesis. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000;57:1685-97.
15. Marques W. B. y Toyama A. F. Efficacy of dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting during the postoperative period of laparoscopic cholecystectomy.
16. Muñoz . H. R, Ibacache M. E, Mertz V. E. Eficacia de la dexametasona en el tratamiento agudo de náusea y vómitos postoperatorios. Comparación con droperidol y ondansetrón. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 697-702.
17. Oriol L. S. A, Arzate G. P. R, Hernández B. C. E, Castelazo A. J. A. ¿Ondansetrón o dexametasona? Tratamiento de náusea y vómito postoperatorios en cirugía abdominal. *Rev Mex Anest* 2009; 32 (3): 163-170
18. Buck LM. Use of Aprepitant to Prevent Nausea and Vomiting in Children. *University of Virginia Hospital* 2015; Vol 21, No. 5: 1-4.
19. Muñoz M, et al. The NK-1 receptor is expressed in human leukemia and is involved in the antitumor action of aprepitant and other NK-1 receptor antagonists on acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Invest New Drugs.* 2012; vol 30: 529-540.
20. Dupuis LL, Lingertat-Walsh K, Walker SE. Stability of an extemporaneous oral liquid aprepitant formulation. *Support Care Cancer.* 2009; 17 (6): 701-6.
21. Kang HJ, Loftus S, Taylor A, DiCristina C, Green S, Zwaan CM. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomized, double blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 385-394
22. Bodge M, Shillingburg A, Paul S, Biondo L. Safety and efficacy of aprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: A prospective, observational study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1111-1113.
23. Shillingburg A, Biondo L. Aprepitant and fosaprepitant use in children and adolescents at an academic medical center. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19: 127-131.
24. Gore L, Chawla S, Petrilli A, Hemenway M, Schissel D, Chua V, et al. Aprepitant in Adolescent Patients of Chemotherapy- Induce nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 242- 247.
25. Herrington JD, Jaskiewicz AD, Song J: Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2008; 112: 2080-2087.
26. Navari R, Gray S, Kerr A. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A randomized trial. 2010

- MASCC/ISOO Symposium, Vancouver, British Columbia, Canada, June 24-26, 2010 (abstract 02-010).
27. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: A randomized, double blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423-431.
 28. Flank J, Robinson PD, Holdsworth M, Phillips R, Portwine C, Gibson P, et al. Guideline for the treatment of breakthrough and the prevention of refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 00: 1-8.
 29. Choi M, Jiles C, Seibel N. Aprepitant use in children, adolescents and Young adults for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32:e268-e271.
 30. Emend, Product monograph. Available at http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/EMEND-PM_E.pdf Accessed. Junio 26, 2012.
 31. Coppola D, Rodriguez V, Graner K, et al. Use of aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in pediatric patients [abstract]. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2008;13:191.
 32. Ramón L. A, Escudero O. V, Carbonell V, Perez R. J, Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de cisplatino aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos. *Farmacia Hospitalaria* 2012; vol 36 (5): 392-402.
 33. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. 23 edición. 2014. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html>.
 34. Programa Adulto Nacional de Drogas Antineoplásicas. Ministerio de Salud. 2007. Chile.

A N E X O 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
C M N HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA “LA
RAZA”
Servicio Oncología Pediátrica

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: *APREPITANT, ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓN DE NAUSEA Y VÓMITO INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS DEL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DE MAYO A JULIO DEL 2016.*

Propósito del estudio. Se ha hecho de nuestro conocimiento que el propósito de este estudio es conocer si el siguiente esquema de medicamentos llamados Aprepitant, ondansetron y dexametasona tiene respuesta completa en la prevención de náusea y vómito en niños con tumores sólidos. Estos medicamentos son el tratamiento que se usa para evitar la náusea y vómito inducida por quimioterapia en los pacientes con algún tipo de tumor y que están recibiendo tratamiento con quimioterapia, como el caso de nuestro hijo(a). Como sabemos que nuestro hijo(a) cumple con los requisitos para ser incluido en el estudio, se nos ha invitado a participar.

Procedimientos. Se nos ha informado que si aceptamos que nuestro hijo(a) participe en el estudio los médicos aplicarán lo medicamentos y lo estarán evaluando durante 5 días.

1. *Aplicación del medicamento.* Se dará a nuestro hijo(a) aprepitant, ondasetron y dexametasona; se administrara aprepitant 125mg vía oral el día 1, 80 mg via oral el dia 2 y 80 mg via oral el dia 3; mas ondasetron y dexametasona los cuales se administran por via intravenosa cada 8hrs de acuerdo al peso de mi hijo.

2. *Forma de evaluación.* La Dra. Ilse María Elena Mar Díaz estará evaluando a los niños para ver si hay vomito o nausea en las primeras 24hrs de infundida la quimioterapia, así como también de las 24 a las 120 hrs de infundida la quimioterapia con la finalidad de ver si hay o no hay nausea o vomito asi como el grado de respuesta al tratamiento profiláctico con estos medicamentos.

Posibles riesgos y molestias. Se nos ha informado que los medicamentos preventivos para la náusea y vomito son seguros en niños.

Se nos ha comentado también que los efectos adversos más frecuentes del aprepitant son el estreñimiento (18%), el dolor de cabeza (14%) y la astenia (5%).

En cualquier caso de que nuestro hijo(a) presente alguno de los síntomas, sabemos que deberemos acudir de manera inmediata a buscar atención médica, de ser posible directamente al servicio de urgencias de este hospital.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Se nos informó que todos los niños como el nuestro con algún tipo de tumor deben de recibir medicamentos para la náusea y el vómito y estamos de acuerdo en que los reciban el beneficio será entonces que no tenga estos síntomas durante la quimioterapia.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento. Durante el transcurso de este estudio se nos informará si existe cualquier hallazgo nuevo (ya sea

bueno o malo) relacionado con el uso de estos fármacos. Si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por la participación de nuestro hijo(a), sabemos que podremos cambiar de opinión para mantener la participación en este estudio. En el caso que se proporcione información nueva, entendemos que se nos solicitará que se firma una carta de consentimiento, diferente a la actual, para seguir participando en este estudio.

Participación o retiro de estudio. Sabemos que la participación de nuestro hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si decidimos no participar, tanto nuestro hijo(a) y nuestra familiar seguiremos recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, de la misma forma como se ha venido dando como hasta ahora. Es decir, que si no deseamos participar en el estudio, esta decisión, no afectará nuestra atención con el IMSS y su personal, así como el derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibimos.

También sabemos que aun cuando en un principio aceptemos participar, y durante los siguientes semanas o meses siguientes cambiamos de opinión, podemos abandonar el estudio en cualquier momento lo cual tampoco modificará los beneficios que tenemos, nuestro hijo(a) y nuestra familiar como derechohabientes del IMSS. En caso de que nos retiremos del estudio, entendemos que para los fines de esta investigación, sólo se usará la información que haya brindado desde el momento en que aceptamos participar hasta cuando retiramos el consentimiento.

Privacidad y confidencialidad. Se nos ha informado que todos los datos que proporcionemos que pudieran identificar a nuestro hijo(a) o familia (como nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado para mantener la privacidad.

Sabemos que solamente el equipo de investigadores, que son parte del Servicio de Oncología de este hospital, sabrá que nuestro hijo(a) está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que se proporcione durante la participación en este estudio, al menos que nosotros así lo decidamos.

Se nos ha asegurado que se podrá dar cierta información en caso de ser necesario para proteger nuestros derechos o bienestar, (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la Ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, se nos aseguró que no se dará información que pudiera revelar la identidad de nuestro hijo(a). Para proteger su identidad se le asignará un número que se utilizará para identificar sus datos, y en las bases de datos electrónicas que se elaboren.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio. Si tenemos preguntas o queremos hablar con alguien sobre este estudio de investigación, nos podremos comunicar con la Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre, quienes pueden ser localizados en el Departamento de Oncología del Hospital Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, que está ubicado en la calle Av. Vallejo esq. Jacarandas S/N, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco. Tel: 01 (55) 57 82 10 88 extensiones 23375, 23519 y 23342 de lunes a viernes de 8 a 14 horas.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación. Si tenemos dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en este estudio de investigación, nos podemos comunicar con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, al Tel. 56276900 ext. 21216, de 9 a 16:00 horas. También al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro

Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado. Se nos ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además hemos leído el contenido de este formato de consentimiento. Se nos ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas nuestras preguntas han sido contestadas a nuestra satisfacción. Se nos ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estamos de acuerdo en que nuestro hijo(a) participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a: _____ de _____ del 2016.

Nombre y firma padre o tutor

Nombre y firma madre

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre
Jefatura de oncología pediátrica.

Dra. Ilse María Elena Mar Díaz
Residente de Pediatría Médica

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

(Testigo 1)

(Testigo 2)

ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
C M N HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA “LA
RAZA”
Servicio Oncología Pediátrica

CARTA DE ASENTIMIENTO

México, DF a _____ de _____ del 2016

Nombre del paciente: _____

Nuestros nombres son Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre y Dra. Ilse María Elena Mar Díaz nuestro trabajo consiste en tratar pacientes con tumores. Queremos informarte que tus padres han aceptado que participes en el estudio donde estamos viendo si con el tratamiento que te estamos dando presentas vómitos y nauseas, los medicamentos que te hemos administrado se llaman: aprepitant, ondansetrón y dexametasona que ayudan a evitar que tengas nausea y vomito durante la quimioterapia, ya que la quimioterapia que recibes lo provoca.

Te daremos aprepitant 3 capsulas vía oral una cada 24hrs, junto con ondansetron y dexametasona los cuales serán administrados de forma intravenosa cada 8hrs mientras estés en quimioterapia. Asimismo, la Dra. Ilse Mar te va estar preguntando si hay nausea o vomito por lo que le deberás decir a tus papás cuando te pase. Cualquier cosa diferente que sientas o te moleste, es importante que se lo digas.

Te invitamos a tomar parte de este estudio y si no aceptas, no habrá problema ya que seguirá tu tratamiento como hasta ahora se está dando. Si tienes dudas las puedes comentar con tus papás o con nosotros.

A N E X O 3

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“APREPITANT, ONDANSETRÓN Y DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓN DE NAUSEA Y VÓMITO INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS DEL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DE MAYO A JULIO DEL 2016.”

NOMBRE _____
NO AFILIACION _____
DIRECCION _____
TELEFONO _____ e-MAIL _____

Datos del paciente

Edad _____ Sexo _____ Peso ___ Talla _____

Diagnóstico _____

Fecha en que se tomó la biopsia _____

QT que recibe y dosis _____

Numero de ciclo de QT:
Fecha que recibe ciclo de QT:
Tipo de antieméticos utilizados: APREPITANT DEXAXAMETASONA Y ONDANSETRON _____ OTROS _____
Fecha de aplicación: Registro de efectos adversos: Estreñimiento _____ Dolor de cabeza _____ Astenia _____
TIPO DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADA:
TIPO DE TUMOR:
GRADO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO PROFILACTICO CONTRA LA NAUSEA Y EL VOMITO Respuesta completa: Ausencia de vómito, náusea y no uso de terapia de rescate. _____ Respuesta incompleta: Presencia de más de 1 vómito o presencia de náusea durante los 5 días posteriores al inicio de quimioterapia _____
PRESENCIA DE NAUSEA Y VOMITO: EMESIS TEMPRANA (Antes de 24 hrs del inicio de la quimioterapia) _____ EMESIS TARDIA (Mas de 24hrs hasta 120 hrs de infundida la quimioterapia) _____