



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“EFICIENCIA DE ESQUEMA CON OLANZAPINA VS ESQUEMA CON APREPITANT PARA
NÁUSEA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. DIEGO OSORIO PÉREZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE CRUZ RICO

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: HJM2519/15-R

CIUDAD DE MÉXICO
2016



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA**

**DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**DR. JORGE CRUZ RICO
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**

***“El momento que da más miedo es justo antes de
empezar”***

Stephen King, escritor estadounidense.

A mis padres y hermana.

Con todo mi amor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la familia en la que he nacido, y de la que soy producto y obra.

A mis padres por darme siempre su amor incondicional, por enseñarme paso a paso, por su infinita paciencia, por cargarme en mis peores momentos, por dar siempre su mayor esfuerzo, y por enseñarme que no hay imposibles ante la adversidad.

A mi hermana, Emilia, por ser la luz en todos mis días y noches.

A mi familia a la que amo con locura. A mis abuelos, tíos, primos y sobrinos. Los que están, y los que se nos adelantaron en el camino.

Gracias al Doctor José Manuel Conde Mercado, por dejarme ser parte de este gran hospital, del curso que lidera, por ser un médico y profesor excepcional, y por su apoyo y comprensión en todo momento.

Al Doctor Jorge Cruz Rico, por creer en este proyecto, y guiarme en el proceso de realizarlo. Por sus enseñanzas, y su manera tan característica de ser maestro.

A mis profesores, los del Hospital Juárez de México, y los de otras instituciones, por tener la paciencia y el cuidado de enseñarme.

A mis compañeros Residentes de Medicina Interna, a los que nunca olvidaré.

A todos los estudiantes, internos, y residentes, de los que aprendí tanto, y a los que puede enseñar tan poco.

A mis amigos, la familia que escogemos.

En especial quiero agradecer a los pacientes, por tener Fe, porque a ellos nos debemos.

CONTENIDO:

1	Antecedentes.	1
2	Introducción.	2
3	Náusea y vómito inducido por quimioterapia.	8
4	Fármacos para la NIQ.	12
5	Calidad de vida.	20
6	Metodología.	23
7	Resultados.	28
8	Discusión.	37
9	Conclusiones.	41
10	Bibliografía.	43
11	Anexos	49

1.- ANTECEDENTES:

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten la característica de una proliferación clonal de células hematopoyéticas malignas inmaduras de tipo blástico; su acumulación progresiva conlleva a la insuficiencia de la médula ósea y a la infiltración de diversos órganos. (56)

El tratamiento de las leucemias se basa en regímenes de quimioterapia intensivos que intentan eliminar todas las células neoplásicas del cuerpo; y se requiere tanto del tratamiento antileucémico efectivo, y de tratamiento de soporte para las complicaciones secundarias al mismo.

La náusea y vómito inducida por quimioterapia (NIQ) son complicaciones frecuentes en la terapéutica del paciente con cáncer (6), y puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente, así como limitar y modificar el tratamiento de quimioterapia del paciente, y es un factor de mal apego al terapéutico del mismo (1), correspondiendo a la primera causa de suspensión de tratamiento por efectos adversos, y constituir un enorme gasto económico para el paciente y los sistemas de salud.

Hace 20 años, la emesis constituía la principal complicación asociada al tratamiento con quimioterapia. Con la aparición y uso de los antagonistas del receptor 5HT-3 se ha logrado reducir sustancialmente la incidencia de la NIQ. Posteriormente, con el desarrollo de nuevas familias de fármacos para el control de la NIQ, se ha incrementado el control de la misma.(5)

Pese a contar con diversos fármacos, estrategias y guías de tratamiento, la NIQ continúa afectando a cerca del 30% de los pacientes que reciben profilaxis antiemética.(1)

El antiemético ideal sería aquel que bloquee receptores de diversos tipos implicados en la NIQ, además de administrarse una sola vez al día, y conlleve pocos efectos adversos.

La olanzapina, un antipsicótico atípico ha surgido como una opción para el manejo profiláctico y emergente de la NIQ (9). El uso de olanzapina ha sido validado en diversos estudios fase II y III, y es recomendado como una alternativa efectiva por las principales guías internacionales.

Los estudios que abordan la NIQ en pacientes que reciben quimioterapia con esquemas de múltiples días son escasos, y pocos incluyen pacientes hematológicos. Además, no existe un estudio fase III que compare los esquemas propuestos por la ASCO y NCCN en pacientes con leucemia aguda que reciben múltiples esquemas de quimioterapia de múltiples días. (24, 40)

2.- INTRODUCCIÓN:

El cáncer es en esencia una enfermedad genética, en la que la acumulación de alteraciones moleculares en el genoma conlleva a la progresión del mismo. El término “cáncer” fue usado por primera vez por el médico Galeno (130 – 200 A.C.) (47).

Previo a la revolución genómica, el cáncer se clasificaba conforme su localización (sitio de ocurrencia), y a su aspecto (Histología). Esta clasificación se continúa utilizando como un determinante primario de diagnóstico y tratamiento (50).

Las células hematopoyéticas se derivan de las células madre y sus progenitoras, dando lugar al sistema mieloide y linfoide respectivamente. Las células madre y sus progenitoras radican en la médula ósea, y tienen capacidad de autorenovación y diferenciación, mismas que están reguladas por interacciones con el microambiente.

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten la característica de una proliferación clonal de células hematopoyéticas malignas inmaduras de tipo blástico; su acumulación progresiva conlleva a la insuficiencia de la médula ósea y a la infiltración de diversos órganos. (56)

Las leucemias se producen por la transformación de las células madre o sus progenitoras, y adquieren capacidad de autorenovación ilimitada. Las células madres malignas corresponden a una minoría de la población de las células de leucemia; siendo la mayoría de las mismas progenitoras con diferenciación y maduración limitada de la línea mieloide o linfoide. (50, 52)

Breve historia de la Leucemia

A diferencia de otras enfermedades, los griegos, romanos y egipcios no describieron las leucemias debido a que carecían de los medios de amplificación para el estudio microscópico de la sangre.

Robert Hook fue el primero en publicar descripciones microscópicas, y acuñó el término “célula” en 1665. Posteriormente Anton van Leeuwenhoek describió las células de la sangre por primera vez en 1674. En 1774 Joseph Lieutaud describe las células blancas, y posteriormente William Hewson describe la circulación linfática y al linfocito.

A pesar de que la descripción de “sangre blanca” había sido realizada por Beal en 1729, y Lowel en 1749, las primeras descripciones de casos como entidad clínica fueron descritos por John Hughes Bennett y Rudolf Virchow en 1841 con una diferencia de publicación de 6 semanas. Virchow fue el primero en utilizar el término Leucemia (Bennett prefería el término Leucocitoemia), y realizó la primera clasificación: esplénica y linfática.

El primer diagnóstico microscópico en un paciente vivo fue realizado posteriormente por Henry Fuller en 1846 en el Hospital St. George en Londres.

El establecer si la leucemia era una enfermedad, tomó debate en la Sociedad Médica del Hospital de París entre 1855 y 1856, y fue durante estas sesiones que Gabriel Andral y Piorry propusieron el estudio de la sangre como una disciplina clínica.

En 1868 Ernst Neumann descubrió que la médula ósea generaba los eritrocitos a través de un predecesor directo, hallazgo que extendió a los leucocitos Giulio Bizzozzero el mismo año.

Posteriormente Paul Ehrlich desarrolló una tinción triácida que permitía definir el núcleo del citoplasma, y otros componentes celulares en 1877, y para 1880 había identificado diferentes tipos de granulocitos conforme su afinidad química: acidófilo (eosinófilo), basófilo y neutrófilo; y logró diferenciar los monocitos de los leucocitos. Además, encontró las células primitivas que dan lugar a células diferentes de diferentes linajes. Se considera a Ehrlich como el iniciador de la era morfológica de la Hematología.

En 1900 Naegeli describió las células progenitoras de las diferentes estirpes: el mieloblasto y el linfoblasto.

Los primeros agentes usados para el tratamiento de la leucemia fue el arsénico en 1865, logrando una remisión sintomática parcial, posteriormente, la primera transfusión sanguínea como parte del tratamiento de la leucemia se llevó a cabo en 1873; y en 1895 se incorporó la terapia con rayos X, prevaleciendo por más de 30 años como un estándar. (47)

Debido a una iniciativa del Congreso de Estados Unidos de Norteamérica, en 1937 se funda el Instituto Nacional del Cáncer, y en 1944 es incorporado al Instituto Nacional de Salud (NIH). Posterior a la segunda guerra mundial, se estudiaron en fase líquida los agentes nitrogenados HN1, HN2 y HN3, usados previamente en combate mediante su fase gaseosa. (48). Gilman y Philips describieron en 1942 la primera observación clínica de las mostazas nitrogenadas en E.U.A.; mientras que Jhon Wilkinson encontró resultados similares en Manchester, las publicaciones se realizaron en 1946 y 1947 debido a la Guerra, y basados en esta investigación, Sir Alexander Haddow, en asociación con Boylan, Ross, Timmin y Galton, sintetizan el busulfán.(47)

Con el descubrimiento del ácido fólico en 1943, se impulsó la búsqueda de antimetabolitos, y en 1947 Franklin sintetiza la aminopterina, (47, 48). Posteriormente remplazada por el metotrexato. Con descubrimiento y síntesis de los esteroides adrenales, se incluyó la prednisona como tratamiento de la leucemia en 1949 y 1950 por Pearson y Farber respectivamente. Más tarde, en 1951 Gertude Elion (Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1988) descubre el 6-Mercaptopurina.

Para esta época, la sobrevida global para la Leucemia linfoblástica aguda era de 6-8 semanas, con mortalidad de 95% a 1 año, y sobrevida a 5 años extremadamente rara; mientras que para la mieloide aguda, ningún paciente lograba remisión, y la supervivencia global era de 40 días. (48,49)

En 1951 se descubren el timin-arabinonucleósido, y en 1955 el uracil-arabino nucleósido, en la esponja *Cryptotethia cripta*. Posteriormente en 1959 se sintetiza el 1-B-D-Arabinofuranocilcitosina (arabinocilcitosina, ARA-C), y para 1961 Evans había probado la eficacia del compuesto en diversas neoplasias. A principios del siglo XX, se inició el estudio de los Actinomicetos para el desarrollo de antibióticos, en 1963, se aisló del *Streptomyces cerulorubidus* la rudibomicina; y de manera paralela la daunorubicina del *Streptomyces peucetius*, ambos con propiedades físicas, químicas y biológicas idénticas. Para 1973, Yates, Wallace, Ellison y Hollan trataron a 8 pacientes con la combinación de 7 días de ARA-C con 3 de daunorubicina, esquema que persiste como principal tratamiento de las leucemias mieloides agudas. (48)

En 1962 I. Jhonson demostró la eficacia de la vincristina en ratones, y poco tiempo después el Dr. Emile J Freireich demostró su eficaz combinación con corticoides. Estos estudios dieron origen al primer esquema de quimioterapia combinada: VAMP (vincristina, aminopterina, mercaptopurina, prednisona) en 1964, el estudio original alcanzó remisión en 14 pacientes (88%); posteriormente se realizaron estudios con tratamientos con 5

aplicaciones mensuales o ciclos de VAMP. El Dr. Freireich también fue uno de los primeros en transfundir plaquetas de manera sistemática a niños con LLA para prevenir hemorragia.

En los 70's, el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) dividió las leucemias mediante características morfológicas, creando una clasificación que ha sido ampliamente aceptada, y que ha permanecido vigente, y que ha sido ampliada posteriormente. (52)

En 1987, se hizo evidente que la leucemia aguda constituía diferentes enfermedades que solo podían clasificarse con citogenética, el estudio de la translocación 15:17 llevó al descubrimiento de las alteraciones del receptor de retinoides, y al desarrollo de ácido all-trans-retinóico, transformando la leucemia promielocítica aguda de la más letal a una de las más curables.

A finales del siglo XX se descubrió el sinergismo de fludarabina con ARA-C y factor estimulante de colonias para lograr respuestas completas y aumentar la supervivencia. Más adelante en los 2000's, se desarrolla el esquema fraccionado HYPER-CVAD (Citarabina hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona), aumentando la respuesta y sobrevida de los pacientes con LLA. (49)

En 2008, Ley et, identificaron la secuencia completa del genoma de células de Leucemia mieloide aguda M1, y lo compararon con la secuencia de células de piel sana; siendo el primer cáncer con el que se cuenta el genoma completo. Posteriormente, se han identificado más de 100 mutaciones diferentes que se encuentran implicadas en la patogenia de las leucemias agudas, algunas susceptibles a terapia molecular dirigida. (50)

Por otra parte, la OMS desarrolló en el 2008 la clasificación actualmente vigente, tomando características morfológicas de la clasificación FAB, y complementándola con información obtenida mediante citometría de flujo, citogenética, y biología molecular. (52)

Epidemiología

Las leucemias agudas corresponden al 10% de todos cánceres en adultos, tienen una incidencia anual de 2 a 3 casos por 100,000 habitantes. La mayoría de los casos se diagnostica en adultos, aunque corresponde al 30% de los cánceres en niños.

En adultos la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) corresponde a 80% de los casos, con una incidencia 13,780 casos al año en Estados Unidos, reportando 10,200 muertes en 2012, con una media de presentación de 67 años. (58)

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) corresponde aproximadamente al 20% de las leucemias en adultos, es más común en caucásicos, y tiene una incidencia en Estados Unidos de 1.5 por 100,000 habitantes, con una incidencia mayor después de los 50 años y en países industrializados, con una relación mayor en hombres que en mujeres (1.3:1). En niños, corresponde al 75% de los casos. (57)

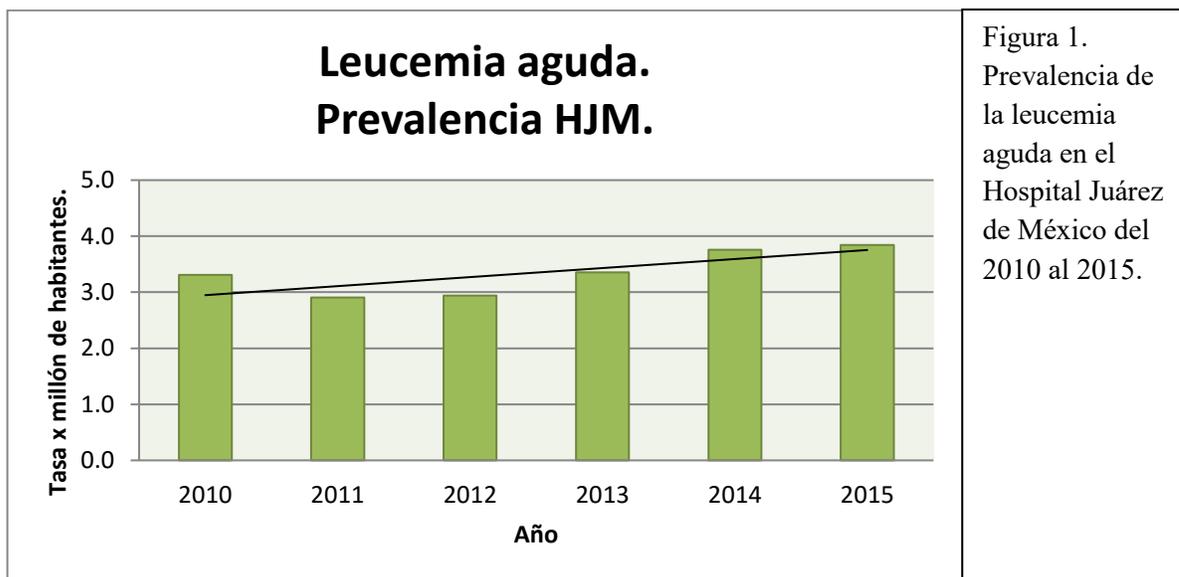
Cuando se describió la leucemia hace más de 50 años, pocos pacientes vivían más de 4-6 meses; actualmente, el pronóstico varía conforme diversos factores pronósticos propios de la clona maligna, del paciente, y de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, el tratamiento púnico con soporte reduce más de 90% la esperanza de vida del paciente; y los pacientes experimentan un decremento importante en la calidad de vida debido a las múltiples transfusiones y hospitalizaciones por infecciones, mismas que lo llevan finalmente a la muerte. (56)

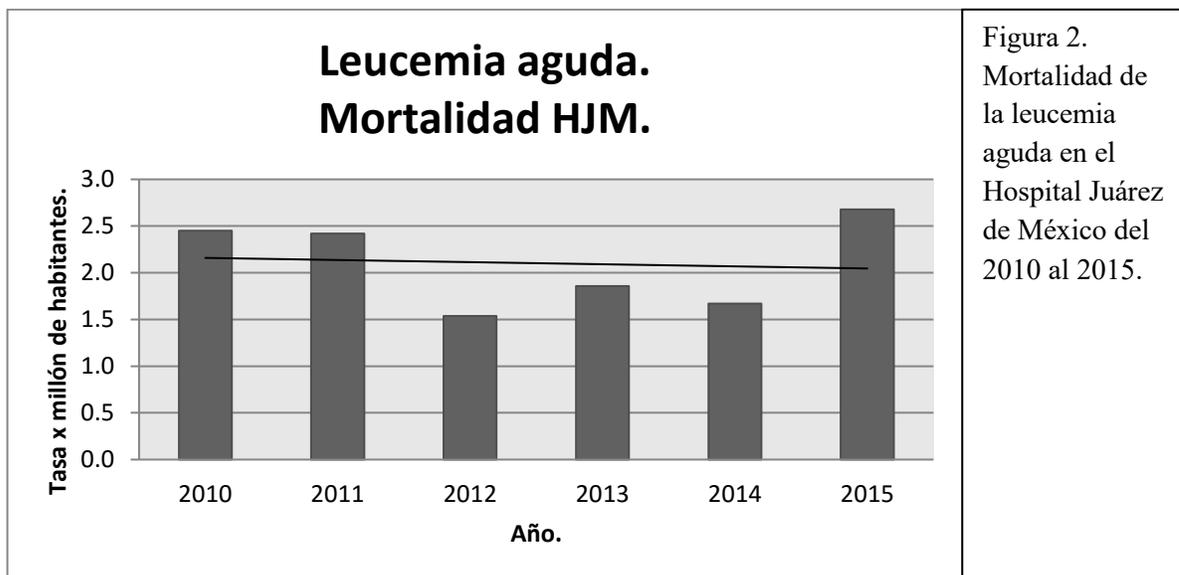
Actualmente pacientes con LMA con pronóstico favorable tienen una respuesta completa entre 80%-82%; y a 5 años, recaída y supervivencia libre de recaída 35%, con

sobrevida global 40%-42%. Pacientes con pronóstico intermedio o desfavorable tienen supervivencia global a 5 años del 20%-25%, con una media de supervivencia menor a 2 años. Por su parte, los pacientes con LLA logran respuesta completa entre el 80%-90%; sin embargo, solo el 25%-50% logran supervivencia libre de enfermedad. Casi el 75% de los adultos con LLA se consideran de alto riesgo, con supervivencia libre de enfermedad del 25%; el resto se considera de riesgo estándar, con supervivencia libre de enfermedad del 50%. La edad es inversamente proporcional a la supervivencia global, del 34%-57% en menores de 30 años, a 15%-17% en mayores de 50 años (56, 57, 58).

En el Hospital Juárez de México, el segundo hospital de referencia más grande del país de la Secretaría de Salud, se ha observado un incremento progresivo en la morbilidad de la Leucemia mieloide y linfocítica aguda en los últimos 5 años, con una tasa de prevalencia para el 2015 de 3.8 pacientes por 1,000,000 habitantes (Figura 1). Así mismo, la mortalidad para el 2015 han presentado un repunte en relación al 2014, con una tasa de 2.68 por millón de habitantes (Figura 2); mientras que la letalidad ha mostrado una discreta disminución respecto a años previos, con 6.9% por millón de habitantes (Figura 3). (59)

Estos efectos pueden justificarse con el aumento del número de pacientes que atiende el hospital.





Etiología.

La etiología de las leucemias es poco conocida, generalmente no se reconocen factores etiológicos o hereditarios; sin embargo, se ha asociado diversos factores de riesgo, así como alteraciones genéticas y epigenéticas que conllevan la transformación maligna de los precursores hematopoyéticos. Conforme observaciones epidemiológicas, se pueden asociar a síndromes genéticos, alteraciones de la inmunidad, agentes infecciosos, fármacos, exposición a benceno y sus derivados, exposición a radiaciones, hemopatías clonales previas, mutaciones en genes que aumenten la proliferación y supervivencia celular, bloqueo de la diferenciación, alteraciones del ciclo celular y bloqueo de la apoptosis (56).

Cuadro clínico y diagnóstico

El cuadro clínico resulta de la falla de la médula ósea, de la infiltración a órganos, y la circulación sanguínea de células de leucemia. Los pacientes presentan astenia, adinamia, sangrado, pérdida ponderal, fiebre y diaforesis de predominio nocturno. Pueden presentarse infecciones relacionadas a la neutropenia. La LLA presenta más frecuentemente afección a sistema nervioso central; así como infiltración a testículos y hueso (Niños), masa mediastinal (Linaje T), linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, e infiltración a piel. (56, 53)

El diagnóstico de leucemia aguda requiere la identificación de blastos en sangre y médula ósea (más de 20% de blastos en médula ósea); sin embargo, esta cifra es un tanto arbitraria; ya que los pacientes que presentan de 10% al 9% de blastos cursan con Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo; y generalmente tienen un pronóstico similar y llevan tratamientos similares a los pacientes con leucemia aguda (53).

Para la leucemia mieloide aguda, el diagnóstico puede establecerse en pacientes con alteraciones hematopoyéticas y características clonales citogenéticas t(15:17), inv(16), t(16:16) sin importar el número de blastos en médula ósea (58).

Clasificación

La evolución de la clasificación de las leucemias denota el mayor conocimiento de la patogénesis de las mismas. Como ya se ha mencionado previamente, la primera clasificación fue propuesta por Virchow en 1841. (47)

En los años 70's un grupo de expertos de Estados Unidos, Francia y Gran Bretaña generaron una clasificación basada en morfología conocida como la clasificación Franco-Americano-Británica, y que sigue siendo útil por su sencillez y papel pronóstico. Posteriormente, con la aparición de nuevas tecnologías como la el inmunofenotipo por citometría de flujo, la citogenética, y la biología molecular, fue posible identificar diversos subtipos de leucemias, y se amplió la clasificación. En 2008 la Organización Mundial de la Salud generó la clasificación actual vigente. (52, 53, 57, 58)

Tratamiento

La base del tratamiento son regímenes de quimioterapia intensivos que intentan eliminar todas las células neoplásicas del cuerpo, seguido o no de trasplante de células madre para recuperar la hematopoyesis normal; y se requiere tanto del tratamiento antileucémico efectivo, como de medidas de soporte para las complicaciones secundarias al mismo.

El tratamiento tiene 2 objetivos:

1. Alcanzar la respuesta completa rápidamente.
2. Eliminar la enfermedad mínima residual, y prevenir las recaídas.

La quimioterapia inicial que se requiere para la respuesta completa se denomina inducción a la remisión; posteriormente se administra una fase de consolidación; intensificación; y en los casos de la LLA y LMA promielocítica un mantenimiento. La terapia local a sitios donde la quimioterapia sistémica no penetra adecuadamente (Sistema nervioso central, gónadas, etc) se administra principalmente en las LLA (56). En adolescentes y adultos jóvenes con LLA, el tratamiento puede basarse en protocolos pediátricos o de adulto dependiendo de las prácticas institucionales (57).

En cuanto al tratamiento de soporte, se requiere de una infraestructura adecuada, así como transfusión de hemoderivados, prevención de infecciones y corrección de alteraciones metabólicas (56).

3.- NÁUSEA Y VÓMITO INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA.

La náusea y vómito inducida por quimioterapia (NIQ) son complicaciones frecuentes en la terapéutica del paciente con cáncer (6), y puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente, así como limitar y modificar el tratamiento de quimioterapia del paciente, y es un factor de mal apego al terapéutico del mismo (1), correspondiendo a la primera causa de suspensión de tratamiento por efectos adversos, y constituir un enorme gasto económico para el paciente y los sistemas de salud.

La incidencia y severidad de la NIQ varía en relación al tipo de agente utilizado (Factor principal), la dosis, el esquema, y la vía de administración del tratamiento, así como de variables individuales no modificables, (mujeres y menores de 50 años los más susceptibles,) y modificables (episodios de náusea y vómito previo, etilismo como factor protector, etc.) de cada paciente (1,6).

Clasificación de la NIQ

En relación a la temporalidad de presentación, la NIQ se clasifica como aguda, tardía o anticipada.

- Aguda.- Se presenta de minutos a horas de la administración de fármacos, cesando a las 24 horas, y con un pico máximo de 4 a 6 horas.
- Tardía.- se presenta posterior a las 24 horas de la administración de fármacos, con un pico entre las 48 y 72 horas, y puede prolongarse hasta 7 días posteriormente.
- Anticipada.- Se presenta previo a la administración de fármacos, y corresponde a una respuesta condicionada. Afecta a pacientes jóvenes principalmente, con una incidencia de 18 al 57%. Su tratamiento es difícil, y en general los pacientes tienen menor control.

En relación a la respuesta terapéutica, se puede clasificar como emergente (pese a la profilaxis con antieméticos, y requiriendo rescates), y refractaria (fallas previas a profilaxis y rescates).

Se han desarrollado diversas escalas en relación al potencial emetogénico de los fármacos antineoplásicos

Heskel y colaboradores desarrollaron a finales de los 90's una escala para clasificar el potencial emetogénico de los quimioterapéuticos, así como un logaritmo para clasificar las combinaciones de los fármacos. Posteriormente, se realizaron modificaciones por Grunnberg en pacientes sin profilaxis, y constatablemente se realizan actualizaciones a la escala en relación a fármacos y terapias emergentes (Tabla 1):

- Mínimo riesgo.- menos del 10% de los pacientes presentan emesis aguda.
- Riesgo bajo.- Entre el 10% - 30% de los pacientes presentan emesis aguda.
- Riesgo moderado.- entre 30% - 90% de los pacientes presentan emesis aguda.
- Riesgo alto.- Más del 90% de los pacientes presentan emesis aguda.

(1,2)

En relación a la severidad se utiliza la Common Terminology Criteria for Adverse Events de la National Institutes of Health (46):

Nausea:

1. Pérdida de apetito sin alteración en las hábitos alimenticios.
2. Disminución de la ingesta de alimentos sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición.
3. Inadecuado aporte calórico o hídrico oral, con requerimiento de alimentación por sonda, nutrición parenteral total u hospitalización.

Vómito:

1. 1 a 2 episodios (con intervalo de 5 minutos) en 24 horas.
2. Tres a 5 episodios (con intervalo de 5 minutos) en 24 horas.
3. Más de 6 episodios (con intervalo de 5 minutos) en 24 horas, o requerimiento de alimentación por sonda, nutrición parenteral total u hospitalización.
4. Alteraciones que pone en peligro la vida, requiere atención urgente.

Múltiples estudios con diferentes combinaciones de fármacos han demostrado la efectividad de la profilaxis de la NIQ, y actualmente existen diversos esquemas para el control. Las 2 principales guías de práctica clínica para el control de la NIQ corresponden a la de la American Society Clinical Oncology (ASCO), y a la National Comprehensive cáncer Network (NCCN), sin embargo, ninguna es usada de manera universal, y existen esquemas alternativos que incluyen fármacos misceláneos.

Fisiopatología

La náusea es una sensación desagradable que se experimenta detrás de la garganta y en el epigastrio, y puede resultar en la expulsión de contenido gástrico, se puede considerar un pródromo al vómito es una sensación subjetiva, por lo que su definición y evaluación son difíciles de medir con métodos objetivos. El vómito o la emesis se refieren al reflejo motor que resulta en la expulsión forzada de contenido gástrico, es un reflejo que ha evolucionado para defenderse al ingerir toxinas, y se encuentra ampliamente distribuido en el reino animal, y presenta diversas fases.

La fisiopatología de la náusea y vómito inducida por quimioterapia no se encuentra del todo resuelta debido a la complejidad del sistema que regula la emesis.

En primera instancia, la quimioterapia daña las células enterocromafines mediante mecanismos diversos, incluyendo la liberación de radicales libres de O₂, y produce la liberación de serotonina, la serotonina se une a los receptores 5 hidroxitriptamina₃ (5-HT₃) en las aferencias vagales, y se proyectan al núcleo del tracto solitario (NTS) y al núcleo dorsal motor del vago (NDMV), generando un estímulo sensorial hacia el centro emetogénico (CE) en el mesencéfalo, así como la zona liberadora quimiorreceptora (QTZ) el área postrema en el piso del 4^o ventrículo

Además, la quimioterapia puede estimular la QTZ de manera directa a través de diversos receptores.

Tabla 1. Potencial emetogénico de antineoplásicos intravenosos (1,2)

Alto	Moderado	Bajo	Muy bajo
Carmustine	Azacitidine	5-Fluorouracil	Chlorodeoxyadenosine
Cisplatino	Alemtuzumab	Bortezomib	Bevacizumab
Ciclofosfamida > 1,500 mg/m2	Bendamustina	Carbetaxel	Bleomicin
Dacarbazine	Carboplatin	Catumaxumab	Busulfan
Dactinomycin	Clofarabine	Citarabina < 1,000 mg/m2	Cetuximab
Mecloretamine	Cyclophosphamide < 1,500 mg/m2	Docetaxel	Fludarabine
Streptozotocina	Citarabina > 200 mg/m2	Doxorubicina liposomal	Metotrexate < 50 mg/m2
Doxorubicina >60 mg/m2	Daunorubicin*	Etoposide	Pralatrexate
Epirubicina > 90 mg/m2	Doxorubicina *	Gemcitabine	Rituximab
Ifosfamida > 2gr/m2 AC*	Epirubicina *	Ixabepilone	Vinblastine
	Idarubicina *	Methotrexate 50-250 mg/m2	Vincristine
	Ifosfamida	Mitomicina	Vinorelbine
	Irinotecan	Mitoxantrone	
	Oxaliplatino	Paclitaxel	
	Metotrexate >250 mg/m2	Panitumumab	
		Pemetrexed	
		Temsirolimus	
		Topotecan	
		Trastuzumab	

*La combinación de las antraciclinas con ciclofosfamida se considera de alto potencial emetogénico.

El centro del vómito es estimulado por aferencias vagales, el área postrema, centros vestibulares, y de la corteza cerebral, y genera el estímulo de vómito a través de eferencias vagales. Cabe señalar que el centro del vómito no es una región anatómica, sino una red de neuronas de organización dispersa en la médula oblonga.

Los 3 principales neurotransmisores involucrados en la NIQ son la serotonina (5-HT), sustancia P (SP) y dopamina. Los receptores asociados a la 5-Ht y SP son 5-HT3 y neurocinina-1 NK-1.

La serotonina puede iniciar la emesis directamente (NIQ aguda), o puede sensibilizar al vago ante estímulos diversos, y perpetuar el estímulo nauseoso (NIQ tardía).

La SP se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso central, y es el principal neurotransmisor en las aferencias del NTS hacia la QTZ, y se cree tiene mayor papel en la NIQ tardía.

Este sistema de receptores presenta comunicación, ya que la estimulación de uno afectará la actividad de otros; además, existen otras vías que pueden desencadenar y modificar la respuesta nauseosa, tales como la disminución del cortisol sérico y el aumento de vasopresina, o la estimulación de receptores dopaminérgicos (3,4,6).

4.- FÁRMACOS PARA LA NIQ.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT3.

Ondansetrón (Zofrán®).

En 1980 Miner y Sanger reportaron que la inhibición selectiva del receptor 5-HT3 reducía la náusea inducida por cisplatino en hurones (17).

El ondansetrón es el prototipo de esta familia de fármacos. Su introducción 1991 marcó un gran avance en el tratamiento de la NIQ, y se ha convertido en el fármaco de elección para el manejo profiláctico y agudo. (60)

Es un inhibidor selectivo, potente y competitivo del receptor de 5-HT3, y posee actividad contra otros receptores incluyendo 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT4, receptor de opioides, α -adrenérgicos, GABA_A, nicotínicos (nAChT); sin embargo, su afinidad es 1000:1 para el receptor 5-HT3, y carece de actividad directa en los receptores de dopamina. Tiene actividad en sistema nervioso central y periférico, y mediante el bloqueo 5-HT3 inhibe la liberación de dopamina, y la depolarización de las aferencias vagales.

El sitio de unión con el receptor, la afinidad y la potencia clínica es similar a otros antagonistas 5-HT3 de primera generación (Granisetron, Dolasetron). (11,14)

Se encuentra disponible en presentación oral e intravenosa, ambos como dehidrato de hidrocloreto. La administración oral con comida y antiácidos no afecta su absorción. La biodisponibilidad oral es del 60% debido a metabolismo de primer paso (Hidroxilación) mediante los citocromos P450 1A2, 2D6 y 3A, seguido de una fase II de conjugación con ácido glucurónico en el hígado. Alcanza su concentración máxima a las 1.5 horas, y tiene una unión a proteínas del 75%. Tiene un volumen de distribución de 160 L, y la concentración en líquido cefalorraquídeo es menor al 15%. El aclaramiento alcanza 541 ml/min, con un tiempo de vida media de 2 a 4 horas, los metabolitos inactivos se eliminan por heces y orina. El aclaramiento es menor en mujeres y ancianos, pero carece de importancia clínica. En niños el metabolismo no es diferente que en adultos. Se recomienda disminución de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Además del tratamiento para la NIQ, ondansetrón se encuentra aprobado para el tratamiento de otras entidades en las que la terapia de primera línea ha fallado: síndrome de intestino irritable, diarrea por síndrome carcinoide, prurito, alcoholismo, síndrome de supresión por opioides, psicosis, ansiedad y síndrome de Tourette, entre otros.

El principal efecto adverso del ondansetrón es cefalea, pudiendo ser de tipo marañosa en pacientes con supresión de cafeína, el mecanismo de acción se desconoce. La administración intravenosa puede acompañarse de taquicardia e hipotensión, y se han descrito casos raros de angina y cambios electrocardiográficos de tipo isquémicos, posiblemente debido a la interacción con receptores 5-HT coronarios. Otros efectos adversos incluyen alteraciones en la motilidad intestinal, estreñimiento, mialgias, astenia, adinamia, debilidad muscular y convulsiones. Estudios en animales no han revelado efectos teratogénicos, aunque no se cuenta con información en humanos. A pesar de los efectos adversos, en general, el fármaco es muy bien tolerado, y se han descrito casos de administración accidental de 10 veces la dosis terapéutica diaria recomendada sin reportar mortalidad. (10)

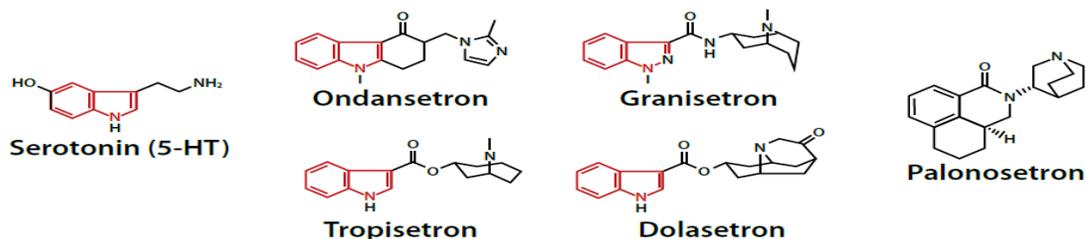


Figura 3. Estructura química de la serotonina y los antagonistas del receptor de hidroxitriptilina (5-HT₃). Los de primera generación tienen una sustitución indol -3 que semeja a la serotonina (Rojo). Palonosetrón tiene una estructura de anillo tricíclico fusionado acoplado a un motivo quinuclidina. (6)

Palonosetrón (Aloxi®, Onicit®).

EL Palonosetrón es un antagonista de segunda generación altamente selectivo, de alta potencia, y vida media ampliada del receptor 5-HT₃. La afinidad por el receptor es significativamente mayor en comparación con ondansetrón (pK_i>10 vs pK_i 8.4).

La afinidad por proteínas es del 62%, con un volumen de distribución de 8.3 L/Kg, con una fase de distribución rápida, y eliminación lenta. El 50% del fármaco intravenoso se metaboliza en el hígado, los metabolitos N-óxido-Palonosetrón y 6(S)-hidroxipalonosetrón, carecen de actividad en el receptor 5-HT₃. El metabolismo se realiza principalmente mediante citocromos P450 2D6, 3A, y 1A2. El aclaramiento alcanza 160 ml/Kg/hrs, 80% eliminado por la orina (40% de la dosis inicial sin cambios), y alcanza un tiempo de vida media de alrededor de 40 horas. No se han encontrado alteraciones farmacocinéticas relevantes relacionadas con la edad, insuficiencia renal o hepática. No se han encontrado interacciones importantes con otros fármacos debido al perfil de citocromos que metabolizan el fármaco (11).

En comparación con otros fármacos de la misma familia, palonosetrón es útil en el tratamiento de la NIQ tardía. Inicialmente se adjudicó el éxito del palonosetrón a su perfil farmacocinético; sin embargo, investigaciones posteriores revelaron características importantes más allá del tiempo de vida media prolongada (17):

- En 2008, Rojas et. al. demostraron que a diferencia de ondansetrón, palonosetrón constituía un antagonista alostérico, y no uno de tipo competitivo.
- El sitio de unión de palonosetrón es diferente al de otros antagonistas 5-HT₃ de primera generación.
- La estructura química de palonosetrón (anillo tricíclico unido a un motivo quinuclidínico) difiere al de otros antagonistas 5-HT₃ (resido indol similar a serotonina).
- La unión con el receptor 5-HT₃ produce un cambio conformacional que aumenta la afinidad de otras moléculas de palonosetrón.
- Palonosetrón produce internalización del receptor 5-HT₃, lo que aumenta el tiempo de interacción con el fármaco, evita su reciclaje, y disminuye su densidad en la superficie celular.
- Disminuye la respuesta cruzada e interacción con el receptor de Neurocinina-1 (NK-1), y disminuye las corrientes de calcio generadas por la interacción de la Sustancia P (SP) con el receptor NK-1.

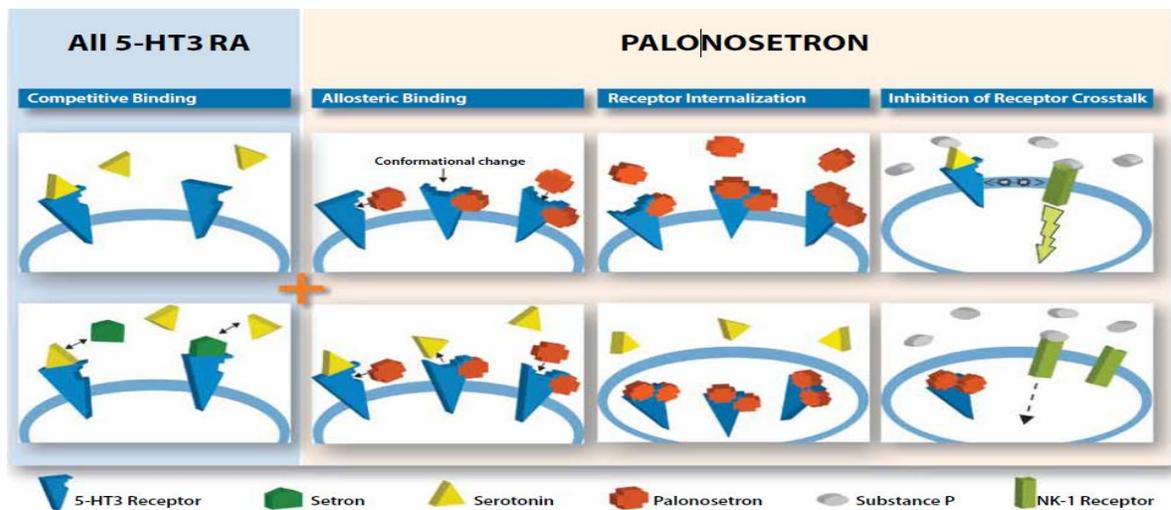


Figura 4. Diferencias farmacológicas entre palonosetron y otros antagonistas de 5-HT₃. Inhibición no competitiva, internalización del receptor, y respuesta cruzada con el receptor de Neurociclinina-1 (NK-1). (6).

La eficacia de palonosetron ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos empleando quimioterapia de moderado y alto potencial emetogénico. Además, palonosetron ha sido estudiado en el tratamiento como monodroga 1-3 dosis por ciclo en la profilaxis y control de la NIQ en pacientes con neoplasias hematológicas, como Linfoma no-Hodking, mieloma múltiple, leucemia mieloide agudas, y trasplante alogénico de médula ósea, y es el único fármaco de la familia autorizado por la F.DA. para el tratamiento de la NIQ tardía. (14)

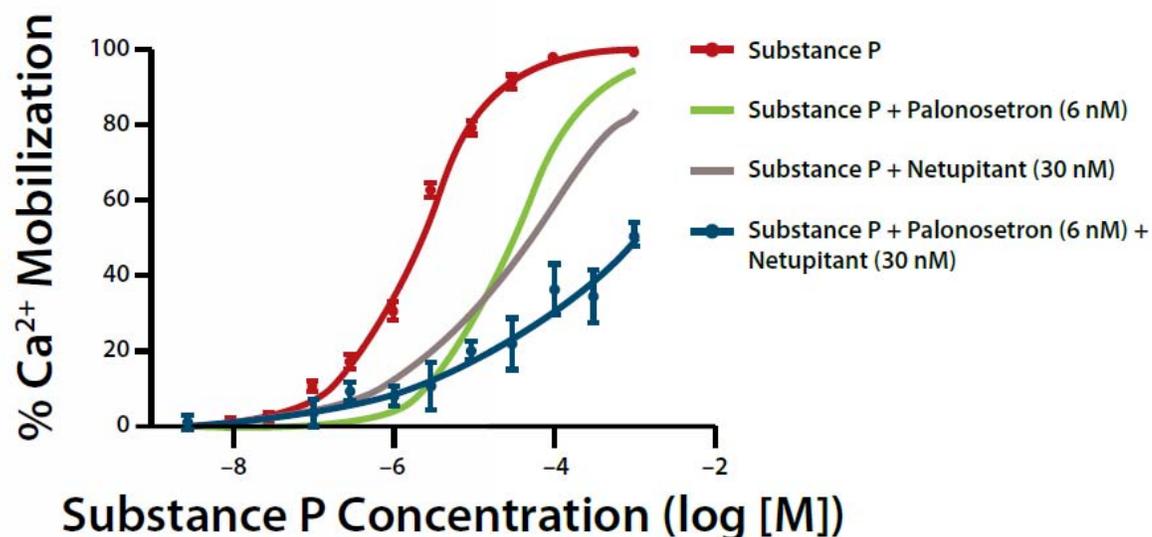


Figura 5. Efecto de la sustancia P en la movilización de Ca²⁺ en células NG108-15 cuando se usa palonosetron, neputitnat (antagonista NK-1), o palonosetron + netupitant. (6).

En general, los efectos adversos de palonosetrón son similares en naturaleza, frecuencia e intensidad a otros antagonistas 5-HT₃, siendo la cefalea y constipación los más comunes. (11)

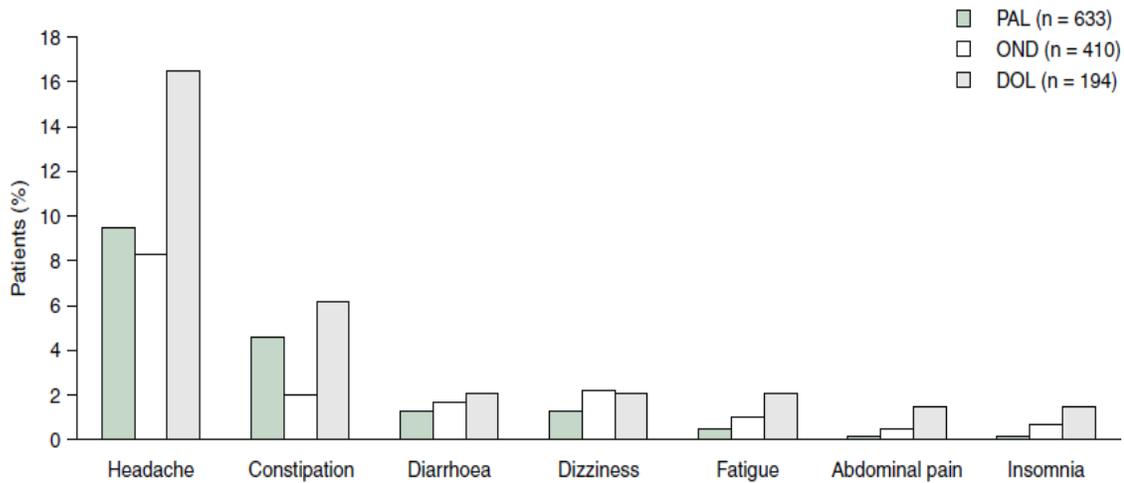


Figura 6. Perfil de tolerabilidad de palonosetrón (0.25 mg IV), ondansetrón (32 mg IV), y dolasetrón (100 mg IV). (11)

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NK-1.

Aprepitant (Emend®)

En un esfuerzo por mejorar la terapia antiemética, se desarrolló aprepitant, y se introdujo al mercado en 2003. Antagoniza la acción de la Sustancia P, principal ligando del receptor de Neurocininas-1. (17)

El compuesto en una base relativamente lipofílica, y las grasas de la dieta y sales biliares aumentan su solubilidad. Se encuentra en una presentación nanométrica, lo que aumenta importantemente su biodisponibilidad, y disminuye los efectos de los alimentos en la misma.

Se metaboliza ampliamente, principalmente en el citocromo P450 P3A4, inicialmente funciona como un inductor, posteriormente como inhibidor del citocromo, su efecto desaparece 2 semanas posterior a la última toma. Su eliminación es observada en orina 57%, y heces 45%. La semivida varía ampliamente, entre 9 hasta 13 horas aproximadamente, la semivida en 16% mayor en mujeres que en hombres, aunque esta diferencia no es significativa en la clínica.

Entre las interacciones de importancia, las dosis de Dexametasona deben de ser reducidas, ya que se duplica la concentración de los esteroides. No se han reportado interacciones con palonosetrón u ondansetrón. En cuanto a drogas citotóxicas, no se han reportado interacciones de importancia clínica en los diferentes estudios, incluyendo cisplatino y ciclofosfamida, entre otros. En pacientes que utilizan etinil-oestradiol, debe

usarse un método de barrera adicional. La actividad anticoagulante de la warfarina debe de monitorizarse debido a la inducción del CYP2C9.

El compuesto es bien tolerado, entre los eventos adversos se encuentran hipo (4.6%), astenia (2.9%), constipación (2.2%), dispepsia, estreñimiento, cefalea (2.2%), anorexia (2.0%), e incremento de ALT (2.8%).

A pesar de su metabolismo hepático, no se considera que se requiera ajuste del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada compensada. No existen estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa o descompensada.

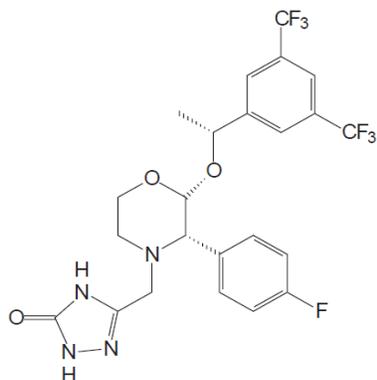
En pacientes con insuficiencia renal severa o en hemodiálisis, no se requiere ajuste de dosis. El aprepitant no es dializable.

Se debe suspender la lactancia, ya que se ha encontrado excreción en leche de roedores, y se desconocen los efectos en los neonatos.

Inicialmente aprobado para el tratamiento de la NIQ aguda, aprepitant se encuentra autorizado para el tratamiento de la náusea retardada (16).

No existen estudios de eficacia y seguridad durante el consumo crónico, sin embargo, puede haber interacciones medicamentosas que dificulten su administración. (1)

A.



B.

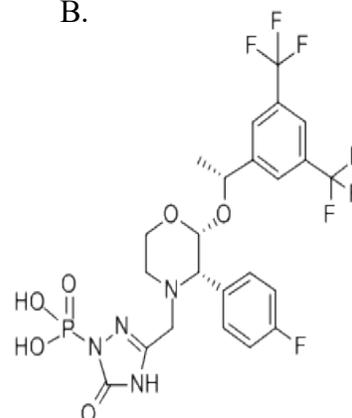


Figura 8. A. Estructura química el aprepitant. B. Estructura química del fosaprepitant. (17)

Fosaprepitant (Emend®).

Profármaco de aprepitant, por lo que sus efectos antieméticos se atribuyen a la acción del aprepitant, así como su metabolismo y efectos adversos.

Después de su administración intravenosa, se convierte rápidamente a aprepitant en hígado, pulmón, riñón e íleon, y se une 95% a proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución de 66 lt. Se ha demostrado que atraviesa la placenta y barrera hematoencefálica en roedores, así como la barrera hematoencefálica en humanos. (16)

El fosaprepitant no debe de administrarse en conjunto con pimocida, terfenadina astemizol y cisaprida, ya que se la inhibición del CYP3A4 puede aumentar la concentración de estos fármacos.

Se encuentran aprobadas dosis de 150 mg IV el día 1, o 115 mg IV el día 1, sin embargo, la dosis recomendada es de 150 mg IV.(1) La administración de 150 mg de fosaprepitant dosis única IV, es equiparable a las dosis orales de aprepitant conforme al estudio de Grunberg et al en 2011 (54).

ESTEROIDES

Los glucocorticoides se encuentran indicados en diferentes patologías inflamatorias y no inflamatorias. Su efecto antiinflamatorio radica en los efectos pleiotrópicos del receptor glucocorticoide en diversas vías de señalización celular. Los efectos adversos también tiene relación con los efectos pleiotrópicos: retraso del crecimiento en niños, hipertensión, inmunosupresión, retraso en la cicatrización, osteoporosis, y alteraciones metabólicas, son complicaciones peligrosas que contraindican el uso prolongado de los glucocorticoides

Al unirse con el receptor, el cortisol promueve la liberación de moléculas chaperonas (Heat Shock Proteines) del receptor. Una vez en el citosol, actúa mediante 3 mecanismos, todos con efectos antiinflamatorios:

1. El complejo cortisol-receptor se une como homodímero a secuencias específicas del DNA llamados Elementos de Respuesta a Glucocorticoides (ERG), que modifican la estructura de la cromatina para facilitar o inhibir el ensamblaje de la maquinaria de transcripción y la RNA- Polimerasa II.
2. La interacción con otros factores de transcripción (NF-kb), regula la transcripción de otros genes que responden a cortisol, este efecto se alcanza en concentraciones inferiores de cortisol que con los ERG.
3. Los glucocorticoides interactúan con receptores de membrana, y generan segundos mensajeros. (51)

La quimioterapia es tóxica para las células del tracto gastrointestinal, y se cree que el efecto antiemético tiene relación con la disminución de radicales libres de oxígeno, y la posterior cascada de liberación de Sustancia P.(3). Además, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal tiene un papel esencial en la inflamación, al activarse una vía nociceptiva, se activa el eje, y la liberación de cortisol, que inhibe la síntesis de citosinas y moléculas inflamatorias, y actúa como un estímulo de retroalimentación negativa.(31) Otra hipótesis es que reducen la liberación de cortisol asociada a la náusea y el vómito, además de bloquear prostaglandinas, liberar endorfinas, y contribuir a la sensación de bienestar experimentada por el paciente. Si bien los esteroides son parte de los esquemas para el control de la NIQ, su efecto es aditivo a otros fármacos, y raramente se usan como monodroga. (6)

OLANZAPINA

La olanzapina es un fármaco antipsicótico atípico autorizado para el tratamiento de la esquizofrenia, manías, y trastornos relacionados, en los que ha demostrado mayor efectividad comparado con haloperidol y otros antipsicóticos de 2ª generación.

Es un derivado del tienobenzodiazepina con una potente acción antagonista en los receptores dopamínicos D1-4, serotoninérgicos 5HT-2a, 5HT-2c, adrenérgicos- α 1, muscarínicos, e histamínicos H1.

Su vida media es de 33 horas, y tarda 7 días en alcanzar niveles estables en plasma. Se metaboliza intensamente en el hígado mediante el citocromo P450 1A2 (60%), 2D6, 3A4, así como por glucoronidación y monooxigenasas.

Los efectos adversos de la olanzapina incluyen aumento de peso, sedación, síndrome extrapiramidal, alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático, incremento de la concentración de glucosa, prolactina, colesterol y triglicéridos. Los adolescentes son más propensos para desarrollar complicaciones(19) Sin embargo, la propensión para desarrollar síndrome extrapiramidal e hiperprlactinemia son bajas. (18) Ninguno de los efectos adversos ha mostrado ser de importancia para la administración de quimioterapia (9)

En estudios de seguridad en niños, se analizaron 9 casos de niños entre 1 – 12 años, con dosis de 7.5 a 100 mg, los efectos adversos más comunes fueron somnolencia (8/9), agitación (7/9), y taquicardia (6/9), ningún caso fue fatal, y solo 1 caso requirió 1 consulta de seguimiento. (19)

El uso de olanzapina para el tratamiento de la NIQ se realizó de manera paliativa en un paciente con leucemia, con resultados favorables. Posteriormente se hicieron reportes de casos en pacientes con náusea intratable secundaria al uso crónico de opioides. (9)

Los estudios de tolerabilidad y eficacia fase I empezaron a ser reportados en 2004, cuando Passik y colaboradores usaron 4 brazos de dosis progresiva de olanzapina (2.5, 5, 7.5 y 10 mg), además del esquema antiemético habitual; se administraba 5mg de olanzapina 2 días previo a la quimioterapia, y se ceotinaba con 10 mg durante 8 días. La dosis máxima tolerada fue 5 mg previo a la quimioterapia, y 10 mg en la fase posterior. (7, 8, 9)

Posteriormente se han realizado estudios fase II y II que han demostrado la efectividad de olanzapina para el control de la NIQ aguda y retardada, ya asociada a Palonosetrón (8), comprada contra metoclopramida (42), asociada a esquemas tradicionales de quimioterapia (43), o comprada contra Aprepitant (44).

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA NIQ.

El objetivo del tratamiento es prevenir la NIQ. El esquema de antieméticos se elige en relación con el potencial emetogénico de la quimioterapia. El paciente debe tener protección 3 días posteriores a la quimioterapia con fármacos de alto riesgo; y 2 días con los de riesgo moderado, la terapia antiemética debe iniciarse previo a la administración de quimioterapia.

Existen recomendaciones para la selección del esquema de profilaxis antiemética, sin embargo, actualmente no existe un consenso global al respecto de su uso. Las principales aportaciones son de la ASCO y la NCCN (Tabla 2).

El lorazepam es efectivo para la náusea anticipada debido a su efecto ansiolítico, sin embargo, el manejo de estos pacientes es complejo y difícil.

Para la náusea tardía la mejor estrategia es la prevención conforme el riesgo emetogénico de los fármacos, el tratamiento antiemético debe extenderse de 2 a 4 días posterior a la aplicación de la quimioterapia (1, 2, 3).

Las dosis habituales para el tratamiento profiláctico y de rescate de los fármacos antieméticos se encuentran en la tabla 3.

	A	B
Alto riesgo	Antagonista del receptor NK-1 Antagonista del receptor 5HT-3 Dexametasona	Olanzapina Antagonista del receptor 5HT-3 Dexametasona
Moderado riesgo	Antagonista del receptor 5HT-3 Dexametasona ± Antagonista del receptor NK-1	Olanzapina Antagonista del receptor 5HT-3 Dexametasona
Bajo riesgo	Dexametasona O Metoclopramida O Antagonista del receptor 5HT-3	Metoclopramida
Mínimo	Sin profilaxis	

Esquemas de quimioterapia de días múltiples.

Los pacientes que reciben quimioterapia en múltiples días tienen riesgo de presentar náusea aguda o retardada basado en el potencial emetogénico de los fármacos usados. En estos esquemas, se recomienda elegir el esquema de antieméticos basado en el fármaco de mayor potencial emetogénico.

Para la profilaxis de la NIQ se recomienda la combinación de un antagonista 5-HT3 con Dexametasona diaria como tratamiento estándar. Sin embargo, los esteroides no se recomiendan para pacientes en los que los esquemas de quimioterapia incluyan esteroides, o en aquellos que reciban Interlucina 2 (IL-2) o Interferón (1).

	Intravenoso	Oral
Antagonistas del receptor 5-HT3		
Ondansetron	8 mg o 0.15 mg/Kg	8 mg cada 12 horas
Granisetron	1 mg o 0.01 mg/Kg	2 mg
Palonosetron	0.25 mg	0.5 mg
Antagonistas del receptor de NK-1		
Aprepitant		125 mg, 80 mg, 80 mg (Día 1-3)
Fosaprepitant	150 mg	
Esteroides		
Dexametasona	8 a 12 mg	8 a 12 mg

5.- CALIDAD DE VIDA.

El cáncer genera muchos síntomas que cambian y se hacen más complejos conforme la enfermedad avanza a fases terminales, y son los responsables del deterioro de la calidad de vida del enfermo y sus familias (26). Los pacientes que reciben quimioterapia se encuentran ansiosos, y la NIQ aumenta la sensación de desvalido y depresión. Además, los costos por servicios de salud aumentan notablemente a medida que aumenta la severidad de la NIQ, desde medicamentos extrahospitalarios, horas laborales perdidas, y manejo hospitalario para rehidratación y medicamentos intravenosos (6).

Los síntomas más comunes que se presentan son dolor, estreñimiento debilidad, insomnio, anorexia, boca seca, ansiedad, tos, náusea y vómito, depresión, confusión y problemas familiares (26).

La aparición o empeoramiento de la sintomatología en un paciente con cáncer es un problema serio que afecta importantemente la calidad de vida y la supervivencia, además, la reducción de los síntomas es un beneficio mayor del tratamiento (32), y se ve reflejado en la capacidad para realizar tareas domésticas, mantener las funciones diarias, disfrutar de los alimentos, y pasar tiempo con la familiar. (29)

Tal como se ha mencionado previamente, la náusea y vómito inducido por quimioterapia (NIQ) representan un obstáculo importante en el bienestar del paciente. Sin embargo, la mayoría de la investigación dirigida a las consecuencias del tratamiento con quimioterapia se enfoca al apego del tratamiento. (28)

Existen diversas escalas empleadas para monitorizar el impacto de la NIQ, lo que resulta en un amplio rango del potencial de medición (26). Además, existe disparidad entre los conceptos de náusea, vómito y arqueo, lo que genera confusiones conceptuales. Por otro lado, la utilidad de los instrumentos en relación al tiempo para su aplicación, y el tiempo para el entrenamiento del paciente y el personal que lo aplica, y para la recolección y la interpretación de resultados raramente es estudiada. Las propiedades psicométricas de las escalas deben tomarse en cuenta, tales como la confiabilidad y la validez, la validez demuestran que un instrumento mide de manera consistente aquello para lo que fue diseñado medir. La confiabilidad se refiere a que tanto la administración repetida de un instrumento produce resultados similares. (23).

A continuación solo se amplía sobre las escalas que van a ser utilizadas en el estudio:

ESAS-r.

La escala Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) es una de las escalas más usadas y conocidas mundialmente. Fue desarrollada por Brurea y colaboradores para determinar la intensidad de los síntomas de los pacientes con cáncer terminal de manera cuantitativa.

La escala consta de una línea dividida de 100 mm indicando del lado izquierdo la mínima intensidad del síntoma a evaluar, y del lado derecho el mayor grado del mismo. Se le solicita al paciente que marque en la línea su percepción de la intensidad del síntoma en las últimas horas. La evaluación puede ser completada por el paciente sólo o con la asistencia de enfermería o de voluntarios, dependiendo de la capacidad del paciente. (26)

Posterior a la publicación de un estudio que analizaba las dificultades para su interpretación y realización, se revisó la escala, y se realizaron algunas modificaciones que

incluían el análisis de trastornos del sueño, aclaración de algunos términos, cambios en el formato, aclaraciones de la temporalidad de los síntomas, y el reordenamiento de los puntos a analizar.

Esta escala revisada (ESAS-r) cuenta con estudios de validación y comprensión psicométrica de la escala modificada en Español, y existe evidencia que marca una significativa preferencia de los paseantes hacia la ESAS-r sobre la versión original.

Muchos centros regionales de cáncer y cuidados paliativos han adoptado esta escala para su uso sistemático. (25)

Los valores obtenidos de cada punto se agrupan conforme la intensidad de los síntomas: 0 ausente, 1-3 leve, 4-6 moderado, 7-10 severo.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de México, se analizaron 1986 pacientes usando la ESAS-r. En este estudio se encontró que el dolor es el síntoma más prevalente: 83%, mientras que la náusea se presentó en 44%. (26)

Cabe mencionar que la escala es solo una parte de la evaluación clínica integral de 1 paciente, y no un registro completo de los síntomas. Por otro lado, también se cuenta con un registro gráfico validado para esta escala. (27)

FLIE.

La Functional Living Index-Emesis (FLIE) es una escala desarrollada en 1992 por Lindley en la Universidad de Carolina del Norte, y se deriva de la Functional Living Index-Cancer (FLIC) desarrollada a mediados de los 80's, con objetivo específico de analizar el impacto de la náusea y vómito inducida por quimioterapia en las funciones de la vida diaria de los pacientes (31).

La escala cuenta con 18 puntos con 2 dominios: náusea (9 preguntas), y vomito (9 preguntas), la suma de ambos dominios conforma el puntaje total de la prueba. La severidad se registra mediante una Escala Visual Análoga con una línea de 10 cm que en los extremos opuestos muestra "Sin náusea" y "La peor náusea posible", los puntajes varían de 18 a 126. Cada punto tiene el mismo peso, y a mayores puntajes se indica una mejor habilidad para mantener las actividades diarias y una mejor calidad de vida (28, 29, 30, 31).

Emesis se define como 1 o más eventos de vómito, o un puntaje promedio de 2.0 o mayor en el dominio de náusea (28).

Se ha validado la repetición de la prueba a los 5 días posteriores a la aplicación de la misma, en contraste con el estudio original en el que se valoraba durante 3 días (31).

Deker evaluó el impacto en la calidad de vida en pacientes que utilizaban palonosetrón, ondansetrón o dolasetrón en esquemas de moderado y alto poder emetogénico, y definió "No Impacto en la Calidad de Vida Diaria" como puntuaciones mayores a 6 en un solo punto, o en el promedio de cada dominio (en este estudio, el mayor puntaje correspondía a un mejor control) (29).

En su validación inicial, FLIE evaluaba el impacto de la NIQ durante 3 días. Con el desarrollo de nuevos fármacos, la introducción al mercado de análogos del receptor NK-1, y de Palonosetrón, se validó la escala con un intervalo de 5 días entre aplicaciones, con el fin de evaluar la náusea temprana y tardía (28, 29).

La escala ha sido usada en 2 estudios fase III, y ha sido usada en población española, sin embargo, no se cuenta con un estudio de validación para el Español (30).

Debido a la falta de validación al Español, y las posibles confusiones derivadas del llenado incorrecto de la escala con mayores puntajes significando un mejor resultado, se

optó invertir en valor de los resultados: mayores puntajes a mayor repercusión en la calidad de vida, y puntajes de 1 o 2 representando “Sin impacto en la calidad de vida (SICV)”; y “Emesis” como 1 o más episodios de vómito, o puntaje promedio > 2.0 en el dominio de náusea.

MDASI

La M.D Anderson Symptom Inventory (MDASI) es un instrumento desarrollado por Cleeland en 2007 el Centro de Cáncer M.D. Anderson de la Universidad de Texas para ser usado en la clínica y en la investigación. Consta de 13 puntos que avalúan la intensidad de los síntomas, y 6 que evalúan la interferencia en las actividades diarias de los mismos. Es válido a todo tipo de neoplasias malignas, tipos de tratamiento, y su llenado y traducción resulta fácil para los pacientes.

Los pacientes califican la severidad de sus síntomas usando una escala numérica del 0 al 10 (0 ausente, 10 lo peor imaginable). Y se puede repetir la aplicación de la escala en 24 horas, o en 1 semana posterior a la aplicación inicial. Puede aplicarse mediante métodos de papel y lápiz, computadoras portátiles (tablets), internet, sistemas interactivos de voz, etcétera, con una duración total entre 1 a 5 minutos, y puede ser interpretada si se contestan 7 de 13 de los puntos de severidad, y 4 de 6 de los de interferencia.

La validación psicométrica, al repetir la prueba, en adolescentes, y en otros idiomas se realizó durante el desarrollo de la prueba, y posteriormente mediante validación externa.

Para “Dolor” y “Fatiga”, se puede usar una escala cualitativa: 0 ausente, 1-4 ligero, 5-6 moderado, 7 o $>$ severo. Sin embargo, esta designación no puede ser usada para el resto de los puntos a evaluar debido a la ausencia de validación.

Además, para un estudio dado, se pueden analizar solo los puntos más prevalentes y severos, como representativos de la escala.

La diferencia más pequeña que tiene significancia clínica se denomina Diferencia Mínimamente Importante (DMI). Se han sugerido diversas DMI en la literatura, la recomendada por las guías de calidad en la atención en salud, sugieren la mitad de una desviación estándar, por lo que basado en los estudios de validación, la DMI comprende entre 0.98 a 1.21.

También se cuentan con módulos específicos de MDASI para pacientes con cáncer de pulmón, cabeza y cuello, y otras neoplasias y síntomas en especial tales como fatiga, dolor, vómito, etcétera, validadas y traducidas a diferentes idiomas.

Para el uso de la escala MDASI en este protocolo, se aceptaron los términos de uso, y se solicitó autorización en formato electrónico en el portal www.mdanderson.org/departs/symptomresearch/ > Symptom Assessment Tools > M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI). Recibiendo confirmación para su uso en Inglés y posteriormente en Español, mediante correo electrónico (email) (33, 34).

6.- METODOLOGÍA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Pese a la mejoría en las tasas de control de la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia, cerca del 30% de los pacientes que reciben profilaxis para esquemas con alto potencial emetogénico presentan náusea y/o vomito. (1) Conforme algunos estudios, un tercio de los pacientes reportan náusea 4 días consecutivos posterior a la administración de la quimioterapia, y 73% reporta náusea en algún momento durante el primer ciclo de quimioterapia. El pico de severidad se presenta durante el periodo tardío. (52)

Múltiples estudios han demostrado la efectividad de la olanzapina como opción para el control de la náusea y vómito inducido por quimioterapia, radioterapia, y trasplante de células hematopoyéticas (7,8, 9), comparado contra otros fármacos (42), contra placebo conjunto a triple esquema estándar (43), como sustituto de inhibidores de receptor NK-1. (44); sin embargo, al momento no existen estudios que comparen la efectividad de Olanzapina contra Aprepitant, ambos con un antagonista 5HT-3 en pacientes con leucemia aguda, quienes reciben esquemas de quimioterapia de alto y moderado riesgo emetogénico, y de múltiples días de duración.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Qué esquema de antieméticos es el más eficiente para el manejo de náusea inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda?

HIPÓTESIS.

La eficiencia del esquema con Olanzapina es igual o mejor al del esquema con Aprepitant para el manejo de la náusea y vómito inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Determinar la eficiencia del esquema con Olanzapina comparado con el esquema con Aprepitant para el control de la náusea inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda.

Objetivo Secundarios:

Determinar el impacto que tiene la NIQ en la calidad de vida de los pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de moderado y alto potencial emetogénico.

Analizar los principales síntomas que afectan a los pacientes que reciben quimioterapia con diagnóstico de Leucemia Aguda.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Piloto, Prospectivo, descriptivo, longitudinal, experimental, aleatorizado, cruzado.

Selección de muestra: Debido a que se trata de un estudio piloto debido a que no se cuenta con estudios experimentales que aborden el problema propuesto, el tamaño de muestra se obtendrá mediante métodos no probabilísticos.

VARIABLES:

Independiente:

Esquema de profilaxis antiemética (Cualitativa nominal).

Dependientes:

Prevención de NIQ:

FLIE. (Cuantitativa continua)

Control total (Cualitativa nominal).

Protección total (Cualitativa nominal).

Síntomas y severidad de síntomas reportados.

Edmonton-R (Cualitativa ordinal).

Calidad de vida.

MDASI. (Cuantitativa ordinal)

DEFINICIONES:

Control total:

Protección total + Ausencia de náusea.

Protección total:

Sin impacto en la calidad de vida (SICV). +

Ausencia de “emesis”.

Sin impacto en la calidad de vida (SICV):

Puntaje mayor o igual a 2 en cada punto evaluado, el promedio de cada dominio, el promedio del puntaje total de la escala FLIE, o puntaje total mayor a 36 puntos.

Emesis:

Uno o más episodios de vómito separados por lo menos por 1 minuto de diferencia.

Puntaje promedio mayor o igual a 2 en escala FLIE.

Ausencia de náusea:

Puntaje de 0 en la escala de Edmonton.

Náusea leve o no significativa:

Puntaje 1-3 en la escala de Edmonton.

Náusea moderada:

Puntaje 4-6 en la escala de Edmonton.

Náusea severa:

Puntaje 7-10 en la escala de Edmonton.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionarán pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda que ingresen para iniciar ciclo de quimioterapia, ya sea de manera inicial o subsecuentemente, con los esquemas de quimioterapia 7+3, San Judas (Larson), Hyper-CVAD y FLAG-Ida, que se encuentren en fase de inducción a la remisión, consolidación, intensificación o mantenimiento, y que durante el internamiento se aplique quimioterapia con moderado y alto potencial emetogénico (Ver apéndice) conforme la clasificación modificada de Heskett, de tal manera que el paciente reciba la misma combinación y dosis de los fármacos durante los ciclos a analizar

Se aleatorizarán los pacientes en 2 grupos utilizando una lista pregenerada de números del 1 al 30, usando la aplicación “Randomizers” de RANDOM.ORG. Los grupos experimentales serán nombrados AoB, y BoA:

- Los pacientes asignados con números pares serán asignados al Grupo AoB: Durante el primer ciclo de tratamiento recibirá Aprepitant (125 mg /día VO día 1; 80 mg/día VO el 2 y 3) y Palonosetron (0.25 mg /día IV el día 1).
- Los pacientes asignados a números no pares serán asignados al Grupo BoA; Durante el primer ciclo de tratamiento recibirá Olanzapina (10 mg /día VO el día 1 a 5) y Palonosetron (0.25 mg /día IV el día 1).

Posteriormente en el siguiente ciclo de quimioterapia (con la misma combinación y dosis que en el ciclo previo), se realizará un cruce de los esquemas antieméticos, de tal manera que los pacientes del Grupo AoB recibirán Olanzapina (10 mg /día VO el día 1 a 5) y Palonosetron (0.25 mg /día IV el día 1), y el Grupo BoA Aprepitant (125 mg /día VO día 1; 80 mg/día VO el 2 y 3) y Palonosetron (0.25 mg /día IV el día 1), y cada paciente constituirá su propio control.

Se realizará registro del día 1 al 7 mediante escala de *Edmonton-r*; mientras que las escalas de calidad de vida *FLIE* y *MDASI* el día 1, 5 y 7. Los resultados se analizarán en relación a la combinación de fármacos empleados para el control de la NIQ usando la escala FLIE en la medición del día 1 y 5, mientras que para MDASI el 1 y 7, conforme los estudios de validación de ambas escalas.

Los pacientes podrán recibir rescates con los siguientes fármacos en caso de presentar náusea a pesar de la premedicación antiemética, dando total libertad al médico tratante para la selección de rescates:

- Aprepitant vía oral 120 mg día 1, y 80 mg día 2 y 3, en caso de no haber recibido aprepitant o fosaprepitant previamente durante el ciclo de quimioterapia actual.
- Fosaprepitant 150 mg IV dosis única en caso de no haber recibido aprepitant o fosaprepitant previamente durante el ciclo de quimioterapia actual.
- Dexametasona 8 mg IV cada 8 horas.
- Metoclopramida 10 mg IV cada 8 horas.
- Nabilona 1 a 2 mg VO cada 8 horas (dosis máxima 6 mg/día).
- Meclozina 50 mg VO cada 24 horas.

Se seguirán los pacientes durante los ciclos subsecuentes, y se aplicarán nuevamente las escalas de calidad de vida durante los ciclos de quimioterapia en los que la combinación de fármacos sea igual a la que recibieron durante la aleatorización, de tal manera que un mismo paciente recibirá en un momento dado una combinación de fármacos, y posteriormente la otra.

En caso de que un participante cambie de esquema terapéutico, o continúe con el mismo, pero con modificación de las dosis y/o fármacos establecidos, continuará dentro

del protocolo, pero se le asignará un nuevo número de participante, y se documentará el motivo del cambio del esquema.

Los pacientes deberán firmar entender los riesgos y beneficios asociados al protocolo, y deberán firmar, junto con por lo menos 1 familiar testigo, el consentimiento informado autorizado por la Unidad de Investigación y Enseñanza.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores a 18 a 70 años, de ambos sexos.
- Pacientes con leucemia aguda que recibirán quimioterapia sistémica especificada.
- Esquema de quimioterapia de alto o moderado riesgo emetogénico.
- ECOG 0 – 2.

Criterios de exclusión:

- Menores de 18 años.
- Ciclo de tratamiento ya iniciado.
- Pacientes con infiltración a sistema nervioso central.
- Diabetes mellitus descontrolada.
- Enfermedad sistémica descontrolada.
- Insuficiencia hepática.
- Sepsis.
- Náusea o vómito en 24 horas previas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Dado que no se modifican los esquemas de quimioterapia, los pacientes no presentan elevación del riesgo de mortalidad

Además, los fármacos utilizados se encuentran recomendados por las guías de la NCCN y ASCO para el tratamiento de la náusea inducida por quimioterapia, y se contempla el uso de rescates en caso de presentar fallo a los mismos, por lo que la morbilidad tampoco se ve afectada.

El protocolo deberá estar autorizado por el Comité de Ética de la Unidad de investigación y Enseñanza del Hospital Juárez de México.

COSTOS

Sin costos para la institución o paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de las diferentes variables, se empleará el Software IBM® SPSS Statistics® Versión 24, mismo que se descargó con autorización de IBM como una versión de prueba de 14 días.

Para todas las pruebas empleadas, se corroboró la distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y se asignará un valor α de 0.05.

Para el análisis entre ambos grupos con a la escala de Edmonton-R, se empleó la prueba de bondad de ajustes Chi cuadrada(X²), y se analizaron tanto el número de eventos registrados en las variables leve, moderado y severo, como en moderado + severo.

En relación al a escala FLIE, se analizó la proporción de pacientes que lograron control total y protección total en ambos grupos, y se compararon mediante la prueba de X². En caso de no encontrarse una distribución normal, se empleará prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas

Para el análisis de la escala MDASI, se analizó en un primer tiempo los promedios de todos los puntos mediante prueba t de Student para muestras relacionadas, y posteriormente solo los promedios de los puntos más prevalentes y severos (Puntos 2, 3, 8, 9, 10, 11 15 y 19) mediante la misma prueba; así como t de Student para muestras independientes para comparar ambos grupos en un mismo día. Además, se compararon diferencias en el mismo grupo los días 1, 5 y 7 para determinar asociación mediante prueba de ANOVA, tanto para el puntaje total, como para el puntaje modificado para los síntomas más prevalentes y severos.

7.- RESULTADOS.

Durante el periodo comprendido desde octubre 2015 a enero 2016 se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda a los que se administraría alguno de los esquemas mencionados. Se incluyeron 6 pacientes con diagnóstico de LLA L2 pre pro B (33.3%), 2 con LLA L2 (11.1%), 2 con LLA L2 con aberrancia CD33 (11.1%), 1 con LLA L1, (5.6%), 1 con LLA L3 (5.6%), 1 con LLA L2 con aberrancia CD13 (5.6%), 1 con LLA L2 pre B con trisomía 5 (5.6%), 1 con LLA de 2 clonas linfoides (5.6%), 1 con LMA M2 (5.6%), 1 con LMA M4 (5.6%), y 1 con LMA NK (5.6%), total de 18 pacientes.

Solamente en 8 pacientes se realizó cruce de esquemas antieméticos conforme el diseño del protocolo, mismos que se analizan en un apartado especial. El resto de los pacientes no completaron la vigilancia durante por lo menos 2 ciclos de quimioterapia para el análisis cruzado, con lo que se registraron 26 episodios para el análisis.

Dos pacientes fallecieron posterior a la primera aplicación del primer ciclo de quimioterapia (FLAG-Ida grupo AoB) (San Judas Inducción BoA), 1 paciente suspendió tratamiento posterior a la primera aplicación de quimioterapia (San Judas inducción BoA), y posteriormente ingresó con recaída y cambio de esquema (FLAG-Ida AoB). Un paciente decidió no participar en la vigilancia (No incluido en el análisis). Dos paciente presentaron recuperación hematológica lenta por lo que no se analizaron en ciclos subsecuentes (FLAG-Ida AoB ambos).

Las características poblacionales se incluyen en la **tabla 5**, e incluye la distribución de los pacientes conforme al grupo al que fueron aleatorizados durante la selección inicial. Posteriormente se presenta la distribución total de eventos que se analizaron posteriores al cruce de esquemas antieméticos.

Para fines de análisis, se comparó la eficacia de ambos grupos conforme el número de eventos registrados con uno u otro esquema de fármacos antieméticos.

Al momento de la aleatorización inicial, se observa un grupo heterogéneo de pacientes, con más pacientes asignados al grupo AoB; sin embargo, al realizar el cruce de esquemas antieméticos, se observa una distribución homogénea entre el número y características de los pacientes con una u otra combinación antiemética.

Tabla 5. Datos demográficos				
	(A) Pacientes		(B) Episodios	
	AoB (10)	BoA (8)	Aprepitant (12)	Olanzapina (14)
Sexo				
Masculino	5 (50%)	5 (62%)	6 (50%)	7 (50%)
Femenino	5 (50%)	3 (37%)	6 (50%)	7 (50%)
Edad	28.0	21.3	26.2	25.5
18-40	7 (70%)	8 (100%)	9 (75%)	11 (78.5%)

40-65	3 (30)	0	3 (25%)	3 (21.4%)
65 o >	0	0	0	0
Diagnóstico				
LLA	8 (80%)	7 (87%)	10 (83.3%)	13 (92.8%)
LMA	2 (20%)	1 (12%)	2 (16.7%)	1 (1.2%)
Esquema				
San Judas inducción	2 (20%)	2 (25%)	3 (25%)	4 (28.5%)
San Judas MTX	1 (10%)	2 (25%)	2 (16.6)	3 (21.4%)
HyperCVAD F2	4 (40%)	1 (12%)	4 (33.3%)	4 (28.5)
7+3	1 (10%)	1 (12%)	1 (8.3)%	1 (7.1%)
FLAG-Ida	2 (20%)	2 (25%)	2 (16.6)	2 (14.2)

Tabla 5. Características demográficas de la muestra estudiada:

- A. Distribución de pacientes conforme al grupo asignado durante la aleatorización (Total 18 pacientes).
- B. Distribución de episodios durante los que se administró un esquema antiemético u otro (Total 26 episodios).*

*Para fines del análisis estadístico se emplean los episodios.

Edmonton.

Se analizaron 196 días (7 días por 26 episodios) a través de la escala numérica análoga Edmonton-r (ESAS), se encontró que la prevalencia en orden descendente de síntomas por día/paciente fueron: adormilado 46.4%, cansancio 45.9%, anorexia 39.3%, otros 37.2%, bienestar 33.7%, desanimado 27.0% dolor 2.5%, náusea 23.0%, ansiedad 20.9%, insomnio 18.4%, y disnea 4.1% (Figura 9.).

Al tomar en cuenta solo los síntomas moderados y severos, se encontró que los síntomas más prevalentes fueron: adormilado 24.7%, anorexia 26.6%, bienestar 19.5%, otros 17.6%, cansancio 15.1%, náusea 14.6%, dolor 13.6%, desanimado 13.5%, ansiedad 11.5%, insomnio 2.6%, y disnea 1.0%.

En base a estos resultados, se decidió modificar la escala MDASI para el análisis de los síntomas más prevalentes y severos.

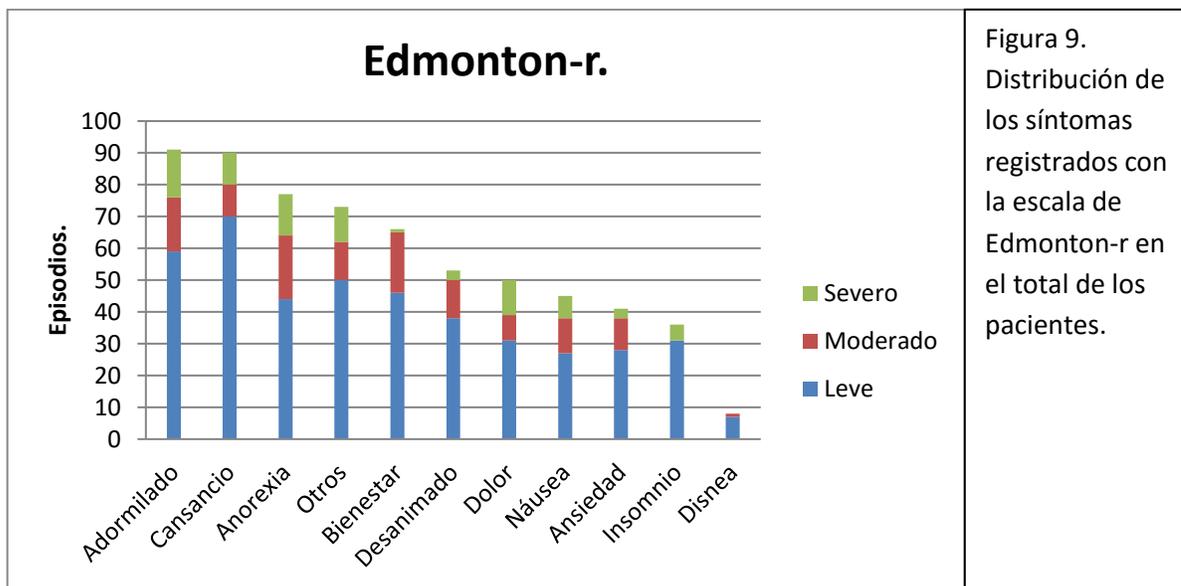


Figura 9. Distribución de los síntomas registrados con la escala de Edmonton-r en el total de los pacientes.

En el grupo de pacientes que recibieron aprepitant, los síntomas más frecuentes fueron: adormilado 51.1%, cansancio 45.2%, anoerexia 42.9%, bienestar 40.5%, otros 36.9%, dolor 31.0%, desanimado 31.0%, náusea 28.6%, ansiedad 27.4%, insomnio 23.8%, y disnea 7.1%. Respecto a los síntomas más severos en este grupo de pacientes, se encontró: adormilado 17.9%, anorexia 16.7%, cansancio 9.5%, náusea 9.5%, dolor 8.3%, bienestar 7.1%, desanimado 7.1%, ansiedad 6.0%, otros 4.8%, insomnio 1.2%, y disnea 0.0%.

En tanto, en los pacientes que recibieron olanzapina, se encontraron los síntomas más prevalentes fueron: cansancio 53.1%, adormilado 49.0%, otros 42.9%, anorexia 41.8%, bienestar 32.7%, desanimado 27.6%, dolor 24.5%, náusea 21.4%, ansiedad 18.4%, insomnio 16.3%, y disnea 2.0%. Los síntomas más severos en este grupo fueron: anorexia 19.4%, otros 19.4%, adormilado 17.3%, bienestar 14.3%, cansancio 12.2%, dolor 12.2%, náusea 10.2%, desanimado 9.2%, ansiedad 8.2%, insomnio 4.1%, y disnea 1.0%.

Al comparar los 2 grupos (Tabla 4), se encontró que el apartado “Otros” ($p=0.004$ IC 99%), y “Bienestar” ($p=0,02$ IC 97%) presentaban una diferencia estadísticaeente significativa entre el grupo con aprepitant en relación al de olanzapina (36.9% vs 48.9%, y 40.48% vs 24.49% respectivamente). Solo una proporción no representativas de pacientes especificaron el rubro “Otros”, por lo que no se realizó análisis particular de este rubro; entre los pacientes que especificaron se encontró, mareo, xerostomia, hipotensión, dolor abdominal, y xeroftalmos.

Al analizar los síntomas de intensidad moderada y severa entre los 2 grupos (Figura 10), se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el rubro “Dolor” a favor del grupo con aprepitant (8.3% vs 12.2%, $p= 0.04$, IC 96). En otros rubros no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 4. Edmonton-r.			
	Aprepitant	Olanzapina	
	Porcentaje		p
Adormilado	51.9	42.86	0.17
Cansancio	45.24	41.48	0.35
Anorexia	42.86	32.65	0.22
Otros	36.90	48.98	0.004 (IC 99%)
Bienestar	40.48	24.49	0.02 (IC 97%)
Desanimado	30.95	53.06	0.2
Dolor	30.95	21.43	0.12
Náusea	28.57	27.55	0.3
Ansiedad	27.38	18.37	0.14
Insomnio	23.81	16.33	0.11
Disnea	7.14	2.04	0.09

Tabla 4. Comparación de porcentajes de sintomatología (Leve+moderada+severa) reportada de manera diaria mediante la escala Edmonton-r. Se encontró diferencia significativa en los rubros "Otros" (p=0.004) y "Bienestar" (p=0.02).

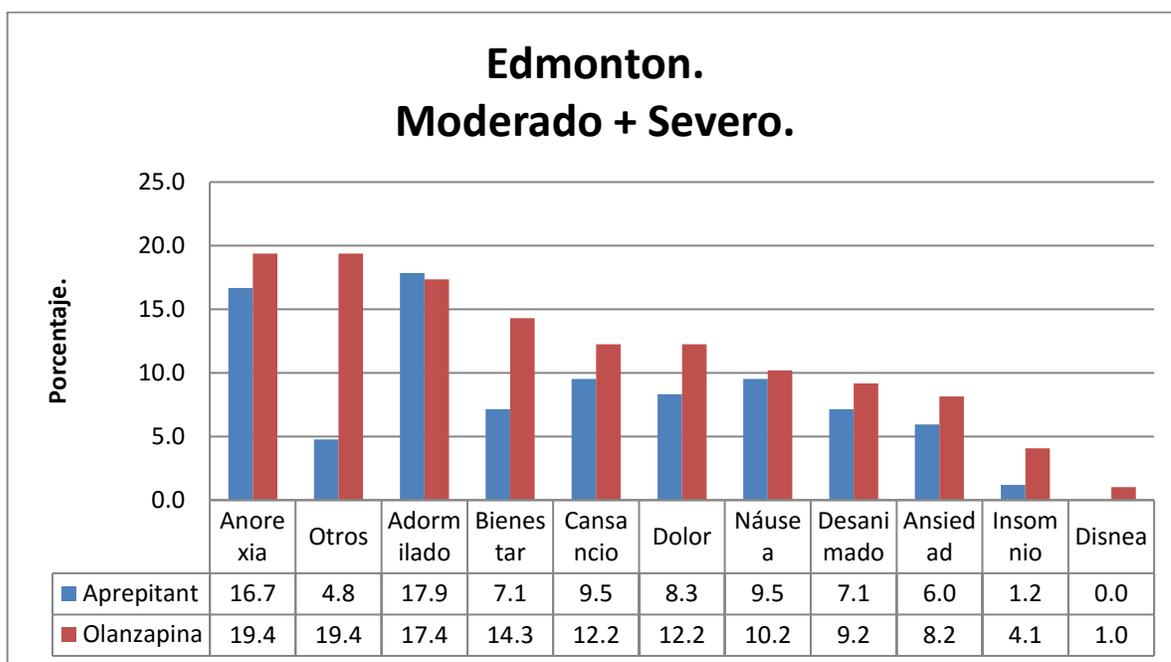


Figura 11. Comparación de los síntomas de intensidad moderada y severa registrados con la escala de Edmonton-r. Dolor p=0.04. Otros rubros p> 0.05.

FLIE.

Al analizar la escala FLIE, se encontró que la muestra no presentaba una distribución normal, por lo que se recurrió a utilizar pruebas no paramétricas con método de Wilcoxon, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar el día 1 y 5 ($p=0.4$).

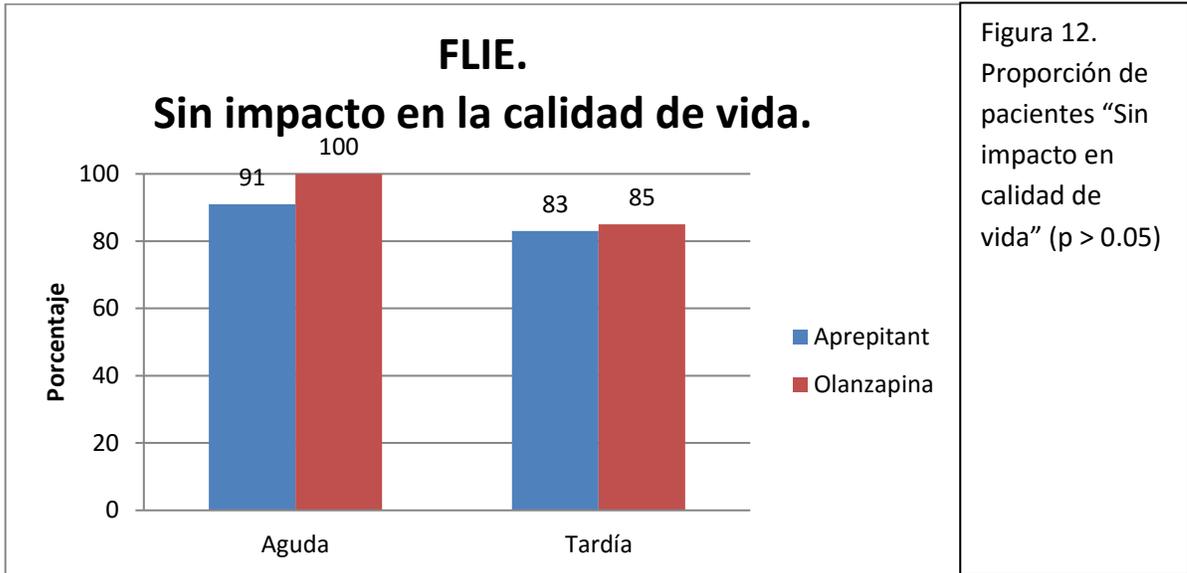


Figura 12. Proporción de pacientes “Sin impacto en calidad de vida” ($p > 0.05$)

En tanto a “Protección total” (Figura 13), se encontraron 13 pacientes del grupo de olanzapina (92.85%), y 12 de aprepitant (100%) en la fase aguda, mientras que en la fase retardada solo 11 del grupo de olanzapina (71.4%), y 8 del grupo de aprepitant (66.67%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.2$).

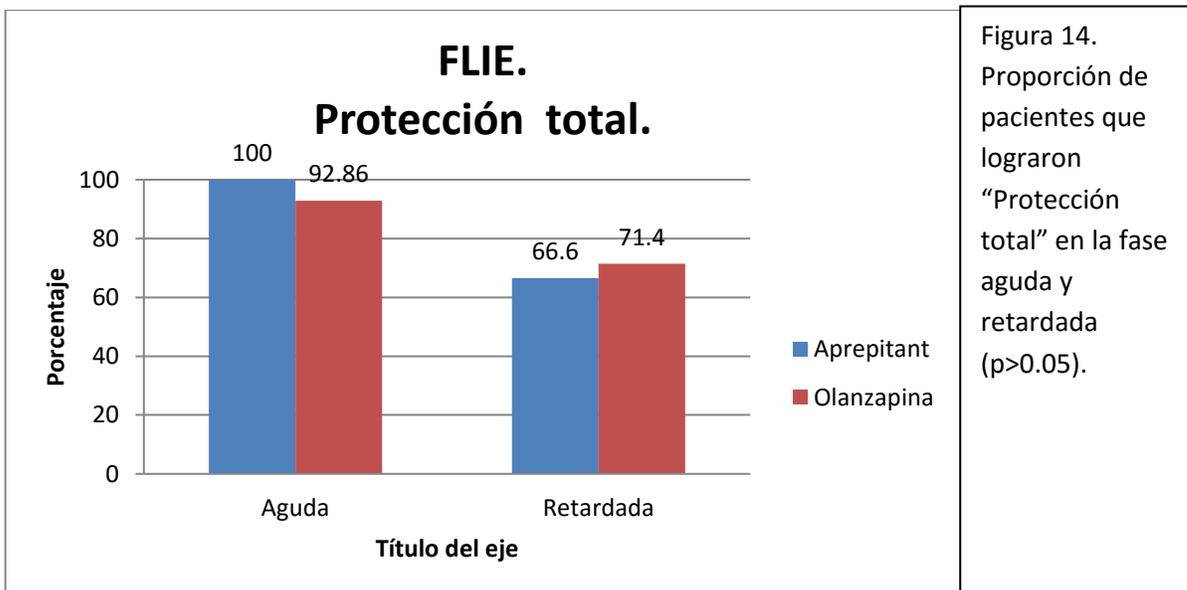


Figura 14. Proporción de pacientes que lograron “Protección total” en la fase aguda y retardada ($p>0.05$).

Al analizar los pacientes que lograron “Control total” (Figura 15), se encontraron 13 pacientes del grupo de olanzapina (92.85%), y 12 del grupo de aprepitant (100%) en la fase aguda; mientras que en la fase retardada, solo 8 del grupo de olanzapina (57.1%), y 7 del grupo de aprepitant (58.3%) mantuvieron “Protección total”, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.06$ IC 94%).

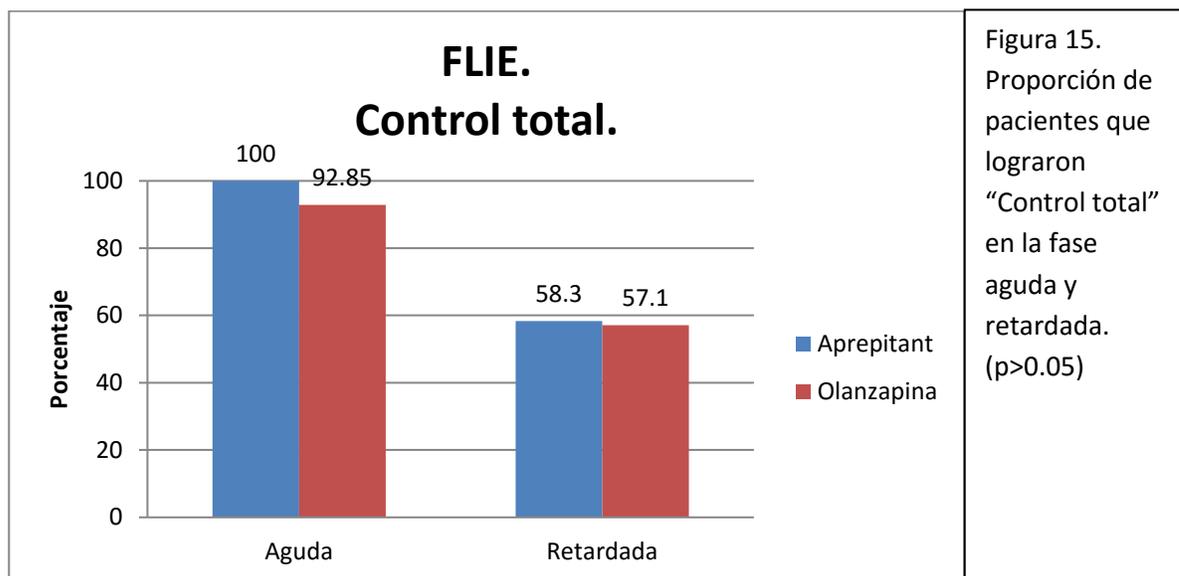


Figura 15. Proporción de pacientes que lograron “Control total” en la fase aguda y retardada. ($p>0.05$)

En relación a los pacientes en los que se realizó cruce, y se administraron ambos fármacos (8 pacientes), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en “Control total” y “Protección total”, sin embargo, se encontró una tendencia a favor de aprepitant durante la fase retardada (“Control total” 75% vs 62.5% $p=0.18$; “Protección total” 75% vs 50% $p=0.38$) (Figura 16 y 17).

MDASI

La escala MDASI se analizaron los rubros “Náusea” y “Emesis”, además de la versión completa y modificada de la escala. Se seleccionaron los rubros más prevalentes y severos en relación a la información obtenida mediante la escala Edmonton-r: fatiga, náusea, anorexia, somnolencia, sequedad bucal, tristeza, estado de ánimo, y el poder disfrutar de la vida.

Por otra parte, se analizó el subgrupo de los pacientes en los que se logró el cruce de los esquemas antieméticos en un apartado especial.

En el rubro “Náusea”, se encontró que el 66% (8 pacientes) del grupo con aprepitant, y 64.3% (9 pacientes) del grupo con olanzapina no registraron ningún tipo de náusea (MDASI =0); en la fase retardada, solo 41.7% (5 pacientes) del grupo con aprepitant, y 64.3% (9 pacientes) con olanzapina no registraron náusea. Este cambio no fue estadísticamente significativo para los días 1, 5 o 7.

En relación a la severidad de la náusea (Figura 16), se encontró una Diferencia Mínimamente Significativa (MSD) entre el día 1 y 7 en el grupo con olanzapina (1.29

puntos), y en el día 5 al comparar ambos grupos, a favor de olanzapina (2.03 vs 1.03 puntos).

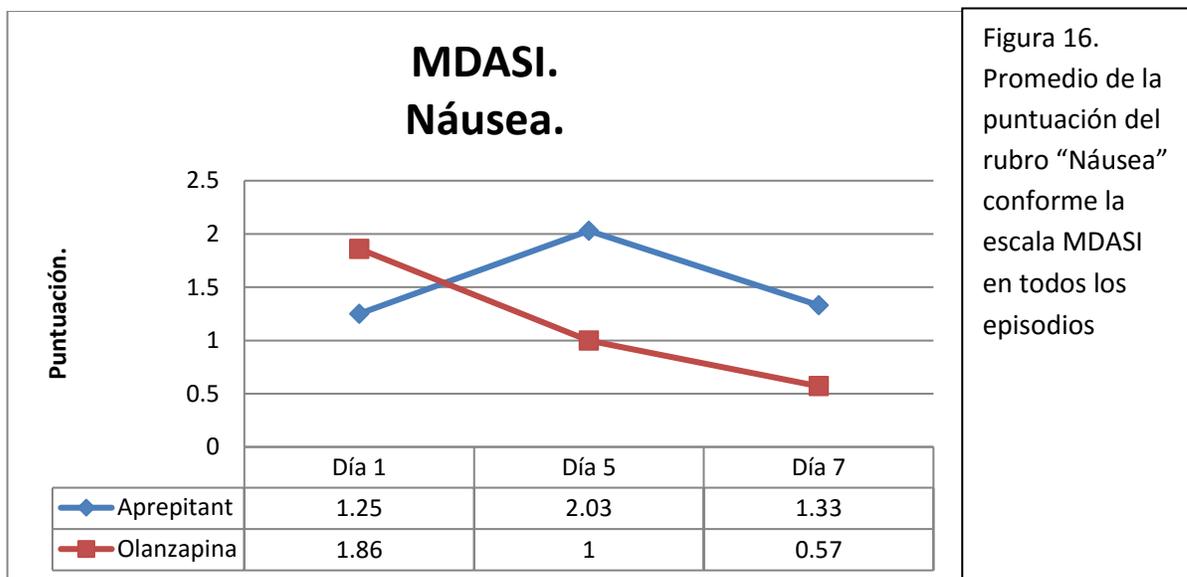


Figura 16.
Promedio de la puntuación del rubro “Náusea” conforme la escala MDASI en todos los episodios

En cuanto al rubro “Emesis”, se encontró que 7 pacientes (58.3%) en el grupo con aprepitant, y 9 en el grupo de olanzapina (64.3%) no reportaron emesis (MDASI=0). Posteriormente, 10 pacientes con aprepitant (83.3%), 9 de olanzapina (64.3%) en el día 5; y 11 pacientes con aprepitant (91.7%), y 11 con olanzapina (78.5%) en el día 7. Estas diferencias no fueron significativas, pero cabe mencionar que el cambio entre el día 1 al 7 con aprepitant mostró $p=0.07$ IC 93%.

En cuanto a la severidad de la emesis, se encontró una MSD de 2.01 puntos ($p=0.21$) en el día 1 entre ambos grupos (Aprepitant 3.08 vs olanzapina 1.07); así como entre el día 1,5 y 7 con aprepitant (2.92 puntos $p=0.3$); y entre el día 5 y 7 con olanzapina (1.07 puntos $p=0.08$ IC 92%) (Figura 17).

Escala completa:

En relación a los pacientes que recibieron olanzapina, se encontró que el promedio de la escala para el día 1, 5 y 7 fueron 1.84, 2.43, y 0.9 respectivamente. Al comparar los resultados mediante t de Student para muestras relacionadas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los cambios de puntaje en los diferentes días (día 1-5 $p=0.4$, día 1-7 $p=0.06$, día 5-7 $p=0.07$); sin embargo, al tomar en cuenta la Diferencia Mínimamente Significativa (MSD) se encontró significancia entre el día 5 y el día 7 de 1.56 puntos.

Por su parte, los pacientes que recibieron aprepitant registraron un puntaje promedio de 1.65, 1.66, y 1.28, sin diferencias estadísticamente significativas (día 1-5 $p=0.9$, día 1-7 $p=0.4$, día 5-7 $p=0.14$) mediante métodos estadísticos, ni en MSD.

Al comparar ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los días del registro (día 1 $p=0.79$, día 5 $p=0.6$, día 7 $p=0.1$), ni MSD (Figura 18).

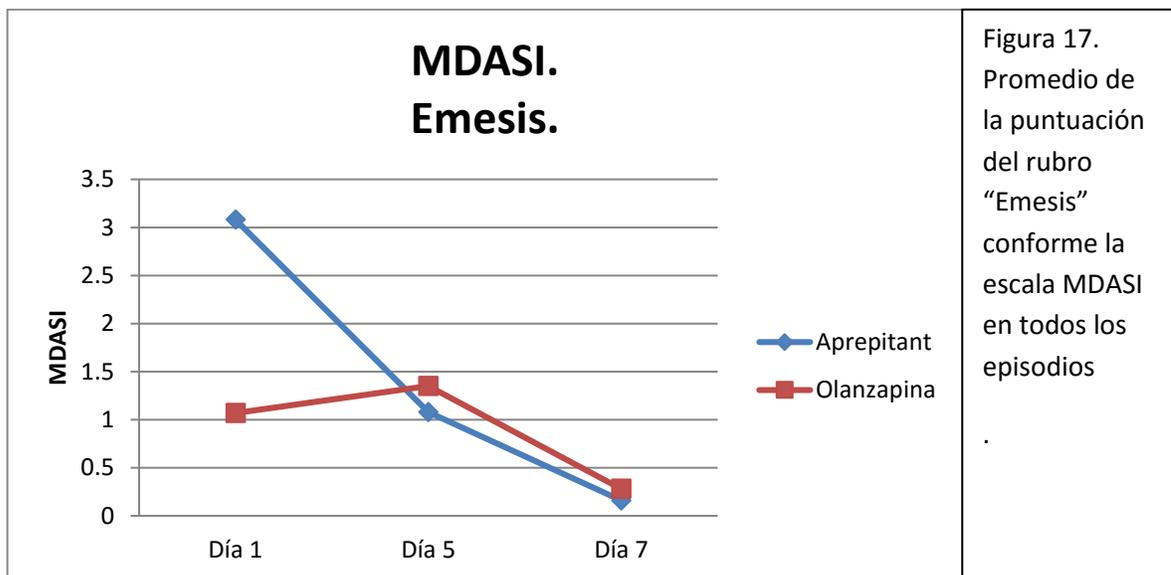


Figura 17. Promedio de la puntuación del rubro “Emesis” conforme la escala MDASI en todos los episodios.

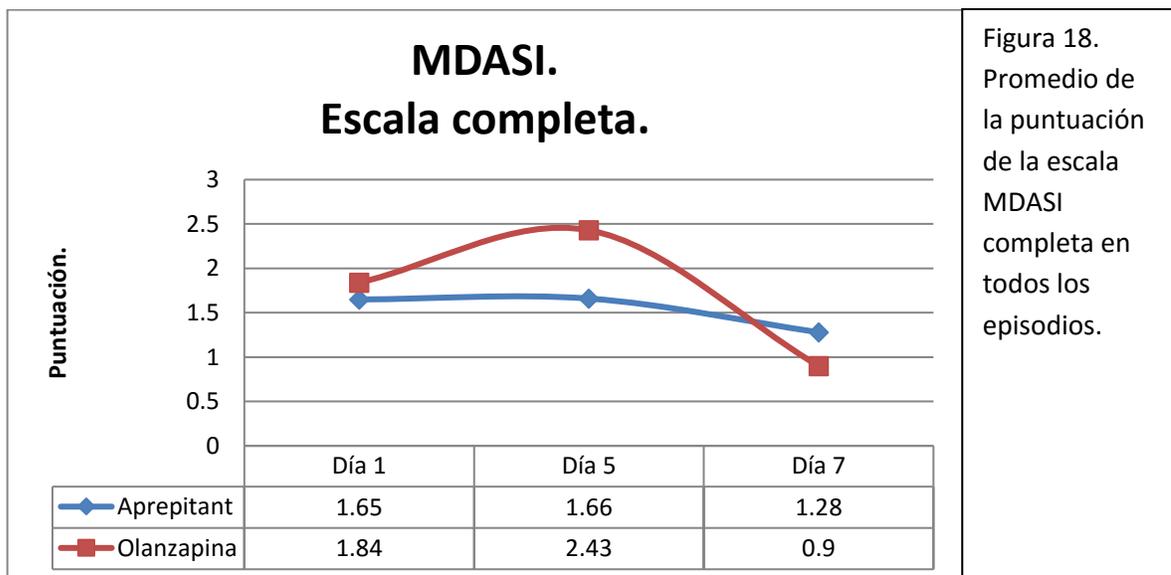


Figura 18. Promedio de la puntuación de la escala MDASI completa en todos los episodios.

Al analizar al grupo de pacientes que recibieron ambos fármacos, se encontró una Diferencia Mínimamente Significativa (MSD) en el grupo de aprepitant entre los días 1-7 de 0.98 puntos. El resto de las diferencias analizadas no fueron significativas.

Escala modificada.

El promedio para los pacientes con olanzapina los días 1, 5 y 7 fueron 1,94, 1.49 y 0.67, mientras que para los mismos días en los pacientes que recibieron aprepitant fueron 1.51, 2.15, y 1.58 respectivamente. Al comparar las diferencias entre los días, en los mismos grupos, se encontró una Diferencia Mínimamente Significativa (MSD) entre el día 1 y 7 del grupo de olanzapina (1.27 puntos $p=0.06$, IC 94%) (Figura 19).

Además, al comparar el día 7 entre ambos grupos de fármacos, se encontró que la diferencia era estadísticamente significativa ($p=0.03$ IC 97%), aunque no se alcanzó la

MSD validada para la prueba. El resto de las diferencias intra y entre grupos, no fueron significativas.

Al comparar solo el grupo de pacientes en los que se probaron ambos fármacos, empleando la escala completa, se encontró una MSD entre el día 1 y el 7 del grupo de aprepitant (0.98 puntos, $p=0.13$), sin embargo, no hubo otra diferencia significativa entre ambos fármacos, ni en alguno otro grupo analizado.

Al usar la escala modificada en este subgrupo de pacientes, se encontró que para los días 1, 5 y 7, los promedios para el grupo con olanzapina fueron 1.72, 1.84, y 1.29; mientras que para el grupo con aprepitant fueron 1.72, 1.81, y 0.98 respectivamente. El cambio entre el día 1 y 5 del grupo de aprepitant alcanzó el corte de la MSD (1.12 puntos, $p=0.81$), mientras que al comparar el día 7 en ambos grupos, la diferencia no alcanzó la MSD, pero fue estadísticamente significativa (0.31 puntos, $p= 0.03$).

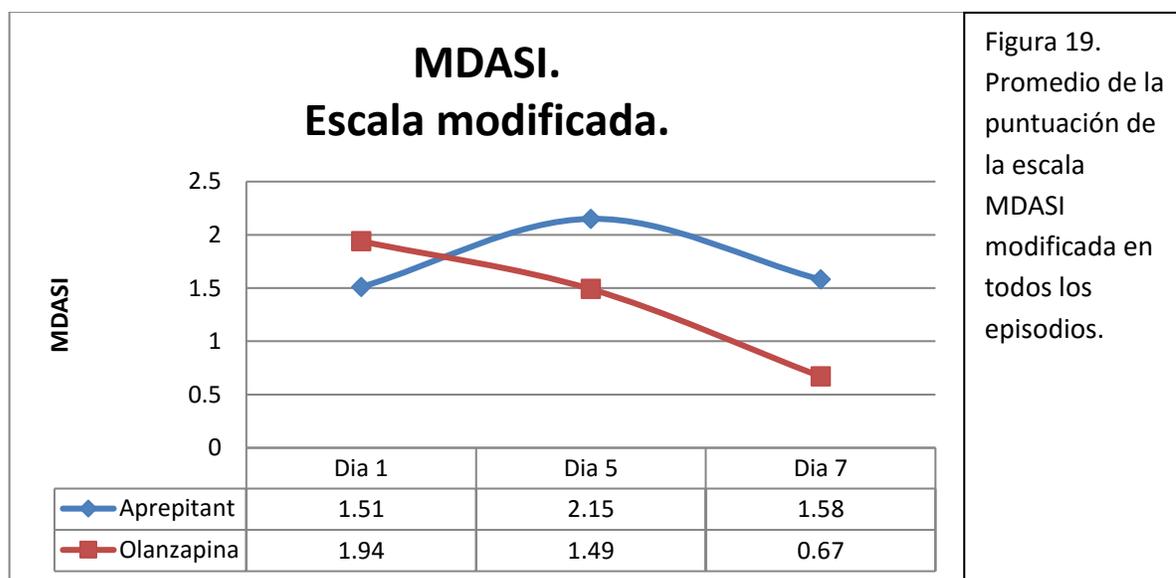


Figura 19.
Promedio de la puntuación de la escala MDASI modificada en todos los episodios.

A pesar de las variaciones encontradas en la muestra de subgrupo de pacientes, al compararlas con la muestra completa de episodios, no representan diferencias estadísticamente significativas ni MSD para ningún punto analizado.

8.-DISCUSIÓN.

En el presente estudio se encontró que la incidencia de la náusea y vómito inducida por quimioterapia ha disminuido de manera importante con la introducción del tratamiento antiemético actual, y los resultados obtenidos en incidencia y control de náusea y vómito inducida por quimioterapia son similares a los reportados en la literatura.

Edmonton-r.

Al analizar la escala de Edmonton-r, se encontró que la náusea afectó al 23% de los pacientes en algún momento del estudio, en el estudio de Paulín Pérez en 2013, en el que se empleó la escala Edmonton-R para evaluar pacientes que acudían al servicio de Clínica de Dolor del INCan (México), se encontró que la náusea afectaba al 41% de los pacientes, mientras que el dolor (83%), astenia (79%), y la sensación de bienestar (73%), correspondían a los rubros más afectados; sin embargo, no se incluyeron pacientes con leucemia aguda en el estudio (26).

Se encontró también que los pacientes en el grupo de olanzapina reportaron una mayor prevalencia en cuanto el rubro “Otros”, lo cual, puede ser asociado a la xorosis y mareo reportados por algunos pacientes que recibían este fármaco; sin embargo, el rubro de “Bienestar”, se vio mayormente afectado en los pacientes con Aprepitant, a pesar de que al contar solo los episodio moderados y severos, la proporción de afectados fue mayor en el grupo de olanzapina (14.29% vs 7.14), la diferencia no fue significativa ($p=0.4$). El efecto de la olanzapina en la calidad de vida había sido reportado desde 2009 por Tan et al, en el que se encontró una mejoría en la calidad de vida, función emocional, cognitiva, y bienestar general, además, de encontrar que el efecto de somnolencia se oponía al efecto de agitación e insomnio asociado a los esteroides.

En cuanto a los síntomas de intensidad moderada y severa, el rubro “Dolor” fue el único en el que se observó una diferencia significativa a favor del grupo con aprepitant (8.3% vs 12.2%, $p= 0.04$, IC 96), sin embargo, no se documentó la zona ni el tipo de dolor que presentaban los pacientes, y puedo haber estado asociado a patologías agregadas, más que al empleo de uno u otro fármaco.

En el rubro “náusea” de intensidad moderada y severa, se encontró una discreta mejoría en el grupo de aprepitant 9.52% vs 10.2% $p= 0.08$ IC 92, si bien la diferencia no es significativa con un valor alfa de 0.05, el intervalo de confianza es mayor al 90%.

Debe de considerarse, que los pacientes analizados en el estudio de Paulín Pérez pertenecen solo a los referidos a Clínica del Dolor, por lo que el registro de náusea puede ser subestimado.

FLIE

Al analizar la escala FLIE, mediante los conceptos de “Control total”, y “Protección total”, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, ni al comparar el mismo grupo en un momento diferente. Se encontró que la proporción de pacientes que mantiene “Protección total” posterior a la quimioterapia reduce al 58.3% en el grupo con aprepitant, y al 57.1% con el de olanzapina; mientras que los que mantienen “Control total” en el re-test a los 5 días fueron 66.6% con aprepitant, y 78.5% con olanzapina.

En el estudio de Lopez-Jiménez en 2006, se analizaron 177 pacientes con neoplasias hematológicas, de los cuales 105 correspondían a Leucemia mieloide aguda, y 11 a

Leucemia linfocítica aguda, se encontró en los pacientes con LMA “Control total” en 72.2% en la fase aguda, y 37.7% en la retardada, mientras que “Protección total” se alcanzó en 80.5% en la fase aguda, y 46.8% en la retardada (24). Las diferencias observadas en este estudio pueden atribuirse al uso solo de un antagonista de 5-HT₃ y dexametasona, en relación al esquema que se empleó para este estudio, lo que implicaría una mejor protección para el paciente.

Por otra parte, en el estudio de Dekker et al. del 2006, se analizaron 754 pacientes a los que se administraría quimioterapia de potencial emetogénico moderado y alto. A 378 se les administró palonosetrón, y 376 otro antagonista 5-HT₃. Se encontró que del 70%-73% del grupo con palonosetrón no tuvieron impacto en la calidad de vida; en relación a solo 59%-64% del grupo con otro antagonista. (44) en este estudio, la mayoría de los pacientes constituían tumores sólidos (mama 63%, pulmón 8%), y no se empleó aprepitant junto con los antagonistas 5-HT₃, lo que podría justificar el mayor control de la NIQ observada en nuestro grupo.

En 2008, Musso analizó a 91 pacientes a los que se les administraría quimioterapia secuencial de múltiples días, 46 recibieron profilaxis con palonosetrón + dexametasona, y 45 ondansetrón + dexametasona. El autor empleó los criterios de CTCAE para evaluar la severidad de la NIQ. En el grupo de palonosetrón, la NIQ se mantuvo ausente en 80% de los pacientes, en 20% de los pacientes que requirieron rescates, se administró palonosetrón, con lo que se logró control en 67%. En el grupo con ondansetrón, solo el 60% de los pacientes no presentaron NIQ. (44)

MDASI

En cuanto al impacto en la calidad de vida medida por MDASI completa, en los pacientes que recibieron olanzapina, se observó un aumento en la puntuación del día 0 a 4, posteriormente un descenso significativo de 1.56 puntos ($p=0.07$ IC 93%) del día 4 al 6, además de un descenso casi significativo 0.94 puntos ($p=0.06$ IC 94%) entre el día 0 y el 6.

Este comportamiento no se observa en el grupo de pacientes con aprepitant, en la que el puntaje se mantiene constante durante los diferentes días, y al comparar el día 6 entre ambos grupos, no se generan diferencias significativas en (0.59 vs 0.01 puntos $p=0.1$).

Por lo que el control sintomático es más homogéneo en el grupo de aprepitant, sin embargo, el aumento en el día 4 con olanzapina es compensado para el día 6, y el control es similar en ambos grupos.

Con el subgrupo de pacientes que recibieron ambos fármacos, se observó una diferencia mínimamente significativa (MSD entre el día 0 y el 6 durante la aplicación de aprepitant (0.98 puntos $p=0.13$), esta diferencia no se observó entre otros días en el mismo grupo, y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos; sin embargo, en este subgrupo de pacientes, la mejoría para el día 6 con aprepitant puede explicarse debido a que los pacientes reportaron mayor puntaje el día 0 al compararlo con el grupo con olanzapina.

Las diferencias entre los grupos no fueron significativas, y la efectividad es similar durante todo el ciclo con ambos fármacos

Al analizar la escala MDASI modificada, se encontró una diferencia de 1.27 puntos entre el día 0 y 6 en el grupo de olanzapina ($p=0.06$ IC 94%); así como una diferencia

entre ambos grupos en el día 6 (0.91 puntos, $p=0.03$, IC 97%), lo que favorece el empleo de olanzapina en la fase retardada.

Al analizar solo a los pacientes a los que se les administraron ambos fármacos, se encontró un aumento de 1.12 puntos ($p= 0.64$) entre el día 1 y el día 7 en el grupo de aprepitant, así como una diferencia de 1 punto ($p=0.54$) en el día 1 entre ambos grupos a favor de aprepitant. Además de una diferencia de 0.31 puntos ($p= 0.03$ IC 97%) en el día 7. Este aumento de la sintomatología en la fase retardada se explica porque en este subgrupo de pacientes, la puntuación para el día 1 fue significativamente menor en los pacientes con aprepitant, y contrasta con los resultados obtenidos al analizar la escala completa, en la que estos pacientes iniciaron con puntajes mayores.

Sin embargo, los resultados son similares en este subgrupo de pacientes y el resto de los pacientes, mostrando una mejoría discreta en la fase retardada (día 7) a favor de olanzapina.

En relación al rubro “Náusea”, se encontró que una mayor proporción de pacientes se mantuvieron sin náusea al emplear olanzapina, sin embargo, esta diferencia no fue significativa en ninguno de los días analizados.

Por su parte, la severidad del síntoma fue menor en el grupo de olanzapina en el día 5, y se encontró mejoría al comparar el día 1 con el 7 en el mismo grupo. Cabe mencionar que esta diferencia fue únicamente MSD, ya que no se alcanzó una p significativa ($P > 0,05$). Sin embargo, es posible que al aumentar la muestra, esta diferencia se haga más obvia.

En el rubro “Emesis”, los pacientes con aprepitant iniciaron con puntuación mayor para el día 1, sin embargo, en el día 5 y 7, el puntaje se hace similar respecto a olanzapina, logrando una mejoría casi significativa ($p=0.08$ olanzapina, y $p=0.07$ aprepitant) al comparar el día 1 con el 7.

Cabe mencionar, que se esperaba una mayor proporción de pacientes que no reportaran náusea ni emesis con la escala MDASI en la fase aguda, ya que al analizar FLIE, la mayoría de los pacientes mantenían adecuado control durante la fase aguda. Se debe tomar en cuenta que la versión de la escala MDASI empleada evalúa los principales síntomas generales, y se cuenta con versiones para síntomas específicos, por lo que 1 o 2 rubros pueden no ser la mejor manera de evaluar un síntoma. Sin embargo, si tomamos en cuenta la proporción de pacientes “SICV”, con los pacientes sin emesis mediante MDASI, los resultados son similares, lo que indica una adecuada validez de la prueba.

Por otro lado, no se puede descartar que los pacientes que reportaron emesis el día 1, estén registrando en realidad náusea de tipo anticipatoria pese a la selección de pacientes. Ryan et al. encontró en un estudio fase II/III de 744 pacientes a los que administró cápsulas con jengibre vs placebo (además de Ondansetrón y Dexametasona) que la náusea anticipatoria contribuye al registro de náusea aguda (35); más de 200 pacientes abandonaron el estudio previo al análisis estadístico.

Finalmente, otra posibilidad es que el registro haya sido incorrecto debido a falta de comprensión en el mismo; sin embargo, las escalas se eligieron debido a su simplicidad y facilidad para la aplicación, y en el caso de MDASI, es posible su empleo inclusive en personas analfabetas.

En el estudio de Navari et al. en 2011, se analizaron 247 pacientes que recibirían quimioterapia con potencial emetogénico moderado o severo, 124 se les administró un esquema de profilaxis con OPD: olanzapina VO 10 mg cada 24 horas día 1-4, palonosetrón IV 0.25mg día 1, y dexametasona IV 20 mg IV día 1; y a 123 APD: aprepitant VO 125 mg día 1, 80 mg día 2 y 3, palonosetrón IV 0.25 mg día 1, y dexmetasona IV 12 mg día 1. Se utilizó la escala MDASI durante los días 1 -5 con el fin de evaluar toxicidad relacionada al tratamiento antiemético, y valorar náusea (MDASI 0), y se analizó la “Respuesta completa” (sin emesis ni rescates).

En la fase aguda se obtuvo “Respuesta completa en el 97% del grupo OPD, y 87% del grupo APD, mientras que en la fase retardada, se obtuvo en 77% del grupo OPD, y 73% del APD. Los pacientes que no presentaron náusea (MDASI 0) durante la fase aguda fueron 87% en ambos grupos, y 69%, y 38% en los grupos OPD y APD en la fase retardada respectivamente. Ninguna de las diferencias fueron significativamente diferentes. No se presentaron toxicidades grado 3-4, sin embargo, se registró un aumento de la xerosis, mareo y dificultad para concentrarse con el transcurso de los días en un mismo ciclo. (44)

Los resultados de Navari son similares a los obtenidos en el presente trabajo, con tasas de respuesta similares en ambos grupos. En el grupo de Navari, las principales neoplasias fueron mama 52%, pulmón células no pequeñas (34%), linfomas 8%. En nuestro análisis, no se administró dexametasona como antiemético debido al empleo de esteroides en los esquemas de quimioterapia para leucemias agudas.

Mizukami et al. analizó a 48 pacientes en 2014 en un estudio multicéntrico (2 hospitales) en Japón a los que se administró quimioterapia de potencial emetogénico alto y moderado. Todos los pacientes recibieron un antagonista 5-HT₃, aprepitant, y dexametasona, y se aleatorizó un grupo para recibir olanzapina 10 mg del día -1 al día 5, o placebo. Solo 2 pacientes tenían diagnóstico de leucemia, y entraron al grupo de placebo. Se analizó el impacto de los esquemas mediante la escala FLIE. La proporción de pacientes con “Control total” 86% vs 55% (p=0.459 en fase aguda, 64% vs 23% (p=0.14) en fase retardada; “Protección total” 100 % vs 64% (p=0.04) en fase aguda, y 86% vs 50% (p=0.22) en fase retardada, fueron estadísticamente superiores, y en ciclos subsecuentes, los pacientes solicitaron el uso de olanzapina.(43)

Este estudio demuestra que la olanzapina puede usarse de manera aditiva al aprepitant, y los resultados en el grupo placebo de Mizukami son similares a los obtenidos en el presente trabajo en el grupo de aprepitant (Protección total 64% vs 100% fase aguda, 50% vs 58.3% fase retardada; Control total 55% vs 100% fase aguda, 23% vs 66.6%), con una mejoría en la fase aguda en “Protección total”, y en ambas fases en “Control total”, probablemente por el uso de Palonosetrón en el 100% de nuestros pacientes (Mizukami 41% del grupo placebo), lo que reafirma la superioridad del palonosetrón en relación con otros antagonistas de 5-HT₃.

La mejoría sintomática que se observa en el día 6 puede deberse a 2 posibilidades no excluyentes, en primer lugar, al uso de uno u otro fármaco profiláctico, y segundo al cese en la administración de quimioterapia; sin embargo, para validar este último punto, recordemos que la náusea retardada puede presentarse hasta 1 semana posterior a la última aplicación de quimioterapia, por lo que la profilaxis se encuentra indicada inclusive posterior al finalizar el ciclo de quimioterapia.

9.- CONCLUSIONES.

En el presente estudio se corroboró que los esquemas de palonosetrón + olanzapina, y palonosetrón + aprepitant son adecuados para el manejo de la náusea y vómito inducida por quimioterapia de potencial hemetogénico moderado y alto, en pacientes con leucemia aguda con esquemas de múltiples días, y que el uso de olanzapina puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes, efecto más evidente en la fase retardada.

En ambos esquemas se logra un adecuado control durante la fase aguda en la mayoría de los pacientes; sin embargo, la proporción cae en la fase retardada, tal como se ha observado previamente en la evidencia. Esto mantiene una ventana de oportunidad para mejorar el control de la NIQ.

En relación al impacto en la calidad de vida por náusea no hubo diferencias significativas entre ambos grupos al utilizar FLIE y sus variables, sin embargo, al revisar de manera global mediante MDASI, se encontraron mejores resultados al día 7 de la administración de quimioterapia en el grupo de olanzapina.

Al revisar los síntomas más comunes mediante ESAS-r, se encontró una discreta mejoría en la sintomatología de los pacientes que recibieron aprepitant, debido a otros síntomas como xerosis y mareo; sin embargo, estos eventos fueron de severidad leve, y no tuvieron impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Recientemente (enero 2016), Weinstein et al. publicaron un estudio aleatorizado, multicéntrico fase 3 doble ciego, en el se empleó 150mg de Fosaprepitant o placebo, en combinación con ondansetrón y dexametasona, en 1015 pacientes con quimioterapia de potencial emetogénico moderado. Los resultados apuntan a una respuesta completa superior en el grupo de fosaprepitant (78.9% vs 68.5% $p < 0.01$), y ausencia de vómito de 83.9% vs 75.1% ($p = < 0.01$) en la fase retardada, sin diferencias en la fase aguda.

Cuando se inició el presente trabajo, se desconocía el desarrollo del trabajo de Weinstein, sin embargo, se encuentran resultados similares en ambos trabajos, lo que justifica el uso de un antagonista NK-1 en pacientes que reciben quimioterapia con potencial emetogénico moderado. Además, en el estudio de Weinstein menos del 7% correspondían a neoplasias hematológicas, y se desconoce el número de pacientes con leucemia aguda que se incluyeron.

Por el momento no se cuenta con fosaprepitant en el Hospital Juárez de México, por lo que su introducción en el cuadro básico de medicamentos aumentaría el arsenal terapéutico en los pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos que reciben quimioterapia de potencial emetogénico moderado y alto en nuestro centro.

A pesar de no ser el objetivo del estudio comparar palonosetrón contra otros antagonista 5-HT₃, al comparar con los registros históricos, se puede atribuir un mejor control de la náusea en nuestro estudio gracias al empleo de este fármaco, por lo que se sugiere el uso sistemático del mismo.

La dosis efectiva del palonosetrón sigue siendo controversial, si bien la recomendación es únicamente en el día 1, Mattiuzzi al. Realizó un estudio con 48 pacientes con leucemia aguda o síndrome mielodisplásico de alto riesgo, a los que administro esquemas de alto riesgo (dosis altas de citarabina + antracíclico, o fludarabina), los dividió en 3 brazos: ondansetrón, palonosetrón en infusión continua durante 5 días, y palonosetrón días 1, 3 y 5. Encontrando una diferencia significativa en grupo de palonostetrón en infusión en los días 6 y 7 ($p= 0.001$, y $p= 0.024$), siendo la cefalea y constipación los efectos adversos más comunes. (37)

Este estudio tiene diversas limitantes, en primer lugar, siendo este un estudio de tipo piloto, la muestra usada es pequeña, y no se cuenta con el poder estadístico necesario para determinar que un fármaco es mejor que otro; sin embargo, el estudio resultó positivo, lo que abre la posibilidad de un estudio posterior comparando los esquemas propuestos, y posiblemente las diferencias que no alcanzaron un valor significativo ($\alpha > 0.05$ pero < 0.1) se hagan evidentes, además de que una muestra mayor mejoraría la calidad de la evidencia aportada por el proyecto.

Otra limitante es que el Hospital Juárez de México es un centro de referencia nacional, por lo que la población es abierta, y no se encuentra “cautiva”, por lo que es propensa a perderse durante el seguimiento, además, la población en México es muy heterogénea, por lo que pueden existir variables genéticas y postraduccionales que pueden influir en la presentación y severidad de la NIQ.

Por último, el número de pacientes se vio limitado por el diseño del estudio: buscando que se administraran ambas combinaciones a todos los pacientes, se excluyeron algunas fases de los esquemas de quimioterapia que incluyen fármacos con potencial emetogénico moderado y alto, pero que no se administran de manera consecutiva. Al aumentar el tiempo de seguimiento, sería posible aumentar el número de episodios, y se lograría cruzar el 100% de los pacientes seleccionados.

Otra estrategia para aumentar el número de pacientes es incluyendo pacientes con otros diagnósticos oncológicos que reciben esquemas de potencial emetogénico alto y moderado, de 1 o múltiples días, además de incluir pacientes que acuden a aplicación de quimioterapia de manera ambulatoria.

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que solo incluye pacientes con leucemia aguda con esquemas de quimioterapia de múltiples días, y en el que se emplea olanzapina como fármaco principal y no adyuvante para la profilaxis de la NIQ en estos pacientes, además de ser uno de los pocos estudios que evalúen estos aspectos en población mexicana, y el único en nuestro centro que evalúe la NIQ y los principales síntomas que presentan los pacientes con Leucemia aguda que atiende el servicio de Hematología, lo que constituye una ventana de oportunidad para la investigación de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

A pesar de los avances que se han logrado en el área, aún queden ventanas de oportunidad para explotar en el campo de la NIQ y su impacto en la calidad de vida. Posiblemente las futuras recomendaciones incluyan el uso de olanzapina en combinación con aprepitant (o fosaprepitant) y palonosetrón como piedra angular en la terapéutica de estos pacientes.

10.-BIBLIOGRAFIA.

1.- "National Comprehensive Cancer Network." *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis* Web. 26 May 2016.

2.- Basch, E., P. J. Hesketh, M. G. Kris, A. A. Prestrud, S. Temin, and G. H. Lyman. "Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." *Journal of Oncology Practice* 7.6 (2011): 395-98.

3.- Janelins, Michelle C., Mohamedtaki A. Tejani, Charles Kamen, Anita R. Peoples, Karen M. Mustian, and Gary R. Morrow. "Current Pharmacotherapy for Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 14.6 (2013): 757-66.

4.- Navari, Rudolph M. "Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting." *Drugs* 73.3 (2013): 249-62.

5.- Hickok, Jane T., Joseph A. Roscoe, Gary R. Morrow, David K. King, James N. Atkins, and Tom R. Fitch. "Nausea and Emesis Remain Significant Problems of Chemotherapy despite Prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 Antiemetics." *Cancer* 97.11 (2003): 2880-886.

6.- Grunberg, S.M, Slusher, B., Rugo, H.S. Emerging Treatments in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 11.2, Supp 1 (2013).

7.- Navari, Rudolph M. "Olanzapine for the Prevention and Treatment of Chronic Nausea and Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting." *European Journal of Pharmacology* 722 (2014): 180-86.

8.- Wang, Shi-Yong, Zhen-Jun Yang, and Lu Zhang. "Olanzapine for Preventing Nausea and Vomiting Induced by Moderately and Highly Emetogenic Chemotherapy." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15.22 (2014): 9587-592.

9.- Wang, Xiao-Fei, Yun Feng, Ying Chen, Bei Li Gao, and Bao-Hui Han. "A Meta-analysis of Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting." *Sci. Rep. Scientific Reports* 4 (2014).

10.- Ye, Jiang-Hong, Rex Ponnudurai, and Rebecca Schaefer. "Ondansetron: A Selective 5-HT₃ Receptor Antagonist and Its Applications in CNS-Related Disorders." *CNS Drug Reviews* 7.2 (2006): 199-213.

11.- Siddiqui, M. Asif A, and Lesley J. Scott. "Palonosetron." *Drugs* 64.10 (2004): 1125-132

- 12.- Eisenberg, P. "Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Palonosetron in Patients Receiving Highly Emetogenic Cisplatin-based Chemotherapy: A Dose-ranging Clinical Study." *Annals of Oncology* 15.2 (2004): 330-37.
- 13.- Rojas, Camilo, Ajit G. Thomas, Jesse Alt, Marigo Stathis, Jie Zhang, Edward B. Rubenstein, Silvia Sebastiani, Sergio Cantoreggi, and Barbara S. Slusher. "Palonosetron Triggers 5-HT₃ Receptor Internalization and Causes Prolonged Inhibition of Receptor Function." *European Journal of Pharmacology* 626.2-3 (2010): 193-99.
- 14.- Schwartzberg, Lee S., Peter Jacobs, Panagiota Matsouka, Wellington Azevedo, and Antonio Pinto. "The Role of Second-generation 5-HT₃ Receptor Antagonists in Managing Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Hematological Malignancies." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 83.1 (2012): 59-70.
- 15.- Geling, O. "Should 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists Be Administered Beyond 24 Hours After Chemotherapy to Prevent Delayed Emesis? Systematic Re-Evaluation of Clinical Evidence and Drug Cost Implications." *Journal of Clinical Oncology* 23.6 (2005): 1289-294.
- 16.- Olver, Ian, Suhas Shelukar, and Karen C. Thompson. "Nanomedicines in the Treatment of Emesis during Chemotherapy: Focus on Aprepitant." *International Journal of Nanomedicine* 2.1 (2007): 13-18.
- 17.- Rojas, Camilo, and Barbara S. Slusher. "Pharmacological Mechanisms of 5-HT₃ and Tachykinin NK₁ Receptor Antagonism to Prevent Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting." *European Journal of Pharmacology* 684.1-3 (2012): 1-7.
- 18.- Bishara, Delia, Olubanke Olofinjana, Anna Sparshatt, Shitij Kapur, David Taylor, and Maxine X. Patel. "Olanzapine." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33.3 (2013): 329-35.
- 19.- Flank, Jacqueline, Lillian Sung, Christopher C. Dvorak, Wendy Spettigue, and L. Lee Dupuis. "The Safety of Olanzapine in Young Children: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Drug Saf Drug Safety* 37.10 (2014): 791-804.
- 20.- Dupuis, L. Lee, and Paul C. Nathan. "Optimizing Emetic Control in Children Receiving Antineoplastic Therapy." *Pediatric Drugs* 12.1 (2010): 51-61.
- 21.- Caccia, Silvio. "Safety and Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics in Children and Adolescents." *Pediatric Drugs* 15.3 (2013): 217-33.

22.- Tybura, P., B. Trzesniowska-Drukala, and J. Samochowiec. "Pharmacogenetics of Adverse Events in Schizophrenia Treatment: Comparison Study of Ziprasidone, Olanzapine and Perazine." *European Psychiatry* 30 (2015): 1680.

23.- Brearley, Sarah G., Caroline V. Clements, and Alex Molassiotis. "A Review of Patient Self-report Tools for Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting." *Support Care Cancer Supportive Care in Cancer* 16.11 (2008): 1213-229.

24 López-Jiménez, J., Martín-Ballesteros, E., Sureda, A., Uralburu, C., Lorenzo, I., del Campo, R., Fernández, C., Calbacho, M., García-Belmonte, D., Fernández, G. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. *Haematologica*. 91.1 (2006) 84-91

25.- Carvajal, Ana, Nezka Hribernik, Eva Duarte, Alvaro Sanz-Rubiales, and Carlos Centeno. "The Spanish Version of the Edmonton Symptom Assessment System-Revised (ESAS-r): First Psychometric Analysis Involving Patients With Advanced Cancer." *Journal of Pain and Symptom Management* 45.1 (2013): 129-36.

26.- Juan Antonio Paulín Pérez, María Del Rocío Núñez Guillén, And Jorge A. Rosas Guajardo. "Prevalencia de Sintomas Utilizando la Escala de Edmonton, en Pacientes Oncológicos." Thesis. Universidad Nacional Autónoma de México, 2013-2014.

27.- "Symptoms Assessment tools - Assessment Approaches: Edmonton Symptom Assessment System Graph (ESAS-r)." *Palliative Care*. Web. 26 May 2016.
<<https://myhealth.alberta.ca/palliative-care/health-care-professionals/symptom-assessment-tools/approaches>>.

28.- Lindley, C. M., J. D. Hirsch, C. V. O'Neill, M. C. Transau, C. S. Gilbert, and J. T. Osterhaus. "Quality of Life Consequences of Chemotherapy-induced Emesis." *Qual Life Res Quality of Life Research* 1.5 (1992): 331-40.

29.- Cai, B., M. Elmer, C. Lindley, J. D. Pearson, A. R. Martin, and K. Horgan. "Assessing the Impact of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting on Patients' Daily Lives: A Modified Version of the Functional Living Index? Emesis (FLIE) with 5-day Recall." *Supportive Care in Cancer* 11.8 (2003): 522-27.

30.- Fernández-Ortega, P., M. T. Caloto, E. Chirveches, R. Marquilles, J. San Francisco, A. Quesada, C. Suárez, I. Zorrilla, J. Gómez, P. Zabaleta, G. Nocea, and A. Llombart-Cussac. "Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Clinical Practice: Impact on Patients' Quality of Life." *Support Care Cancer Supportive Care in Cancer* 20.12 (2012): 3141-148.

- 31.- Cai, B., M. Elmer, C. Lindley, J. D. Pearson, A. R. Martin, and K. Horgan. "Assessing the Impact of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting on Patients' Daily Lives: A Modified Version of the Functional Living Index?Emesis (FLIE) with 5-day Recall." *Supportive Care in Cancer* 11.8 (2003): 522-27.
- 32.- Cleeland, Charles S. "The MD Anderson Symptom Inventory (MDASI). User's Guide." *The University of Charles MD Anderson Cancer Center-Departments and Divisions-Symptom Research-Symptom Assessment Tools*. Departments and Divisions-Symptom Research-Symptom Assessment Tools, 19 Nov. 2009. 26 May 2016.
- 33.- "RE: Order Form of Department of Symptom Research Assessment Tool." Message to the author. 6 Mar. 2015. E-mail.
- 34.- "RE: Order Form of Department of Symptom Research Assessment Tool." Message to the author. 9 Feb. 2014. E-mail.
- 35.- Ryan, Julie L., Charles E. Heckler, Joseph A. Roscoe, Shaker R. Dakhil, Jeffrey Kirshner, Patrick J. Flynn, Jane T. Hickok, and Gary R. Morrow. "Ginger (Zingiber Officinale) Reduces Acute Chemotherapy-induced Nausea: A URCC CCOP Study of 576 Patients." *Support Care Cancer Supportive Care in Cancer* 20.7 (2011): 1479-489.
- 36.- Drechsler, S., U. Brunsch, J. Eggert, J. Grote-Kiehn, H. Gosse, M. Bangerter, D. Ukena, C. Oehm, J. Mezger, L. Faerber, W. Imhoff, M. Untch, and W. M. Gallmeier. "Comparison of Three Tropisetron-containing Antiemetic Regimens in the Prophylaxis of Acute and Delayed Chemotherapy-induced Emesis and Nausea." *Support Care Cancer Supportive Care in Cancer* 5.5 (1997): 387-95.
- 37.- Mattiuzzi, Gloria N., Jorge E. Cortes, Deborah A. Blamble, B. Nebiyu Bekele, Lianchun Xiao, Maria Cabanillas, Gautam Borthakur, Susan O'brien, and Hagop Kantarjian. "Daily Palonosetron Is Superior to Ondansetron in the Prevention of Delayed Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients with Acute Myelogenous Leukemia." *Cancer* 116.24 (2010): 5659-666. Web.
- 38.- Saito, Mitsue, Kenjiro Aogi, Ikuo Sekine, Hirohisa Yoshizawa, Yasuhiro Yanagita, Hiroshi Sakai, Kenichi Inoue, Chiyo Kitagawa, Takashi Ogura, and Shoichi Mitsuhashi. "Palonosetron plus Dexamethasone versus Granisetron plus Dexamethasone for Prevention of Nausea and Vomiting during Chemotherapy: A Double-blind, Double-dummy, Randomised, Comparative Phase III Trial." *The Lancet Oncology* 10.2 (2009): 115-24.
- 39.- Rigacci, Luigi, Carla Landi, Jean Pierre Caruso, Benedetta Puccini, Renato Alterini, Valentina Carrai, Tania Perrone, and Alberto Bosi. "Single Dose Palonosetron and Dexamethasone in Preventing Nausea and Vomiting Induced by High Emetogenic ABVD Regimen in Hodgkin Lymphoma Patients." *Leukemia Research* 36.2 (2012): 182-85.

- 40.- Musso, Maurizio, Renato Scalone, Vincenza Bonanno, Alessandra Crescimanno, Vita Polizzi, Ferdinando Porretto, Carlo Bianchini, and Tania Perrone. "Palonosetron (Aloxi®) and Dexamethasone for the Prevention of Acute and Delayed Nausea and Vomiting in Patients Receiving Multiple-day Chemotherapy." *Support Care Cancer Supportive Care in Cancer* 17.2 (2008): 205-09.
- 41.- Komada, Y., T. Matsuyama, A. Takao, T. Hongo, Y. Nishimura, K. Horibe, and M. Sakurai. "A Randomised Dose-comparison Trial of Granisetron in Preventing Emesis in Children with Leukaemia Receiving Emetogenic Chemotherapy." *European Journal of Cancer* 35.7 (1999): 1095-101.
- 42.- Navari, Rudolph M., Cindy K. Nagy, and Sarah E. Gray. "The Use of Olanzapine versus Metoclopramide for the Treatment of Breakthrough Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy." *Support Care Cancer Supportive Care in Cancer* 21.6 (2013): 1655-663.
- 43.- Mizukami, Naomi, Masanori Yamauchi, Kazuhiko Koike, Akihiko Watanabe, Koji Ichihara, Naoya Masumori, and Michiaki Yamakage. "Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Highly or Moderately Emetogenic Chemotherapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Journal of Pain and Symptom Management* 47.3 (2014): 542-50.
- 44.- Navari, Rudolph M., Sarah E. Gray, and Andrew C. Kerr. "Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial." *The Journal of Supportive Oncology* 9.5 (2011): 188-95.
- 45.- Wang, Xin, Lei Wang, Huayong Wang, and Hao Zhang. "Effectiveness of Olanzapine Combined with Ondansetron in Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Non-small Cell Lung Cancer." *Cell Biochem Biophys Cell Biochemistry and Biophysics* 72.2 (2015): 471-73.
- 46.- *Common Terminology Criteria for Adverse Events: (CTCAE)*. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2010.
- 47.- Piller, Gordon J. "Leukaemia - a Brief Historical Review from Ancient times to 1950." *British Journal of Haematology Br J Haematol* 112.2 (2001): 282-92.
- 48.- Lichtman, Marshall A. "A Historical Perspective on the Development of the Cytarabine (7days) and Daunorubicin (3days) Treatment Regimen for Acute Myelogenous Leukemia: 2013 the 40th Anniversary of 7 3." *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 50.2 (2013): 119-30. Web.

- 49.- Freireich, Emil J. "The History of Leukemia Therapy—A Personal Journey." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 12.6 (2012): 386-92.
- 50.- DeVita, Vincent T., Theodore S. Lawrence, and Steven A. Rosenberg. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 51.- Rhen, Turk, and John A. Cidlowski. "Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs." *New England Journal of Medicine N Engl J Med* 353.16 (2005): 1711-723.
- 52.- Sánchez-Salinas, A., Coll, Am. M., Rosique-Cortina P., Moraleta-Jiménez J.M. Leucemias agudas. *Medicine*. 11.21 (2012): 1268-79.
- 53.- Heerema-Mckenney, Amy, and Daniel A. Arber. "Acute Myeloid Leukemia." *Hematology/Oncology Clinics of North America* 23.4 (2009): 633-54.
- 54.- Saito, H., Yoshizawa, H., Yoshimori, K., Katakami, N., Katsumata, N., Kawahara, M., Eguchi, K. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Annals of Oncology*. 24.4 (2013): 1067-1073.
- 55.- Weinstein, C., Jordan, K., Green, S.A., Camacho, E., Khanani, S., Beckford-Brathwaite, E., Vallejos, W., Liang, L.W., Noga, S.J., Rapoport, B.L. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Annals of Oncology*. 27.1 (2016): 172-177.
- 56.- DeVita, Vincent T., Theodore S. Lawrence, and Steven A. Rosenberg. "Chapter 107 Management of Acute Leukemia" *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 57.- "National Comprehensive Cancer Network." *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia*. Web. 26 May 2016.
- 58.- "National Comprehensive Cancer Network." *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia*. Web. 26 May 2016.
- 59.- "Sistema automatizado de egresos hospitalarios 2010 al 2015". Hospital Juárez de México. Servicio de estadística. 11 de febrero de 2016. Folio DPE/UPE/SE/2016/27
- 60.- Brunton, Laurence. Chabner Bruce. Knollman, Bjorn. "Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica". Mc Graw-Hill. 12ª ed. 2012.

11.- ANEXOS.

A.- Esquemas y fases de quimioterapia empleadas durante el estudio.

1. 7+3.
 - Consolidación temprana y tardía
 - Citarabina 1500 mg/m² en 300 ml de NaCL 0.9% para 4 horas, cada 12 horas, 4 dosis.
 - Mitoxantrona 10 mg/m² en 100 ml de NaCl 0.9% para 1 hora cada 24 horas, iniciar 12 horas posterior al inicio de citarabina, 2 dosis.
 - Alternativa a Mitoxantrona: Doxorubicina 45 mg/m² para 1 hora cada 24 horas, iniciar 12 horas posterior al inicio de citarabina, 2 dosis.
2. Hyper-CVAD.
 - Fase II.
 - Día 1.- Metotrexate 200 mg/m² en infusión para 2 horas. Después 800 mg/m² en 500 ml de NaCL 0.9% en infusión 24 horas. Administrar
 - Ácido folínico 50 mg 12 horas posterior a finalizar infusión de 24 horas de MTX, y continuar con rescates de 15 mg cada 6 horas, 8 dosis.
 - Día 2.- Citarabina 3000 mg/m² en 500 ml de NaCL 0.9% para 2 horas, cada 12 horas. Cuatro dosis totales
 - Día 2, 4 y 7.- L-Asparaginasa 10 000 Unidades IM.
 - Día 1 a 3.- Metilprednisolona 50 mg IV cada 12 horas, 6 dosis totales.
 - Intratecales:
 - Día 2.- Metotrexato 12 mg.
 - Día 7.- Citarabina 100 mg.
 - Día 1 a 14.- Imatinib 40 mg cada 24 horas (Solo con Cromosoma Ph+).
 - FEC-G 10 mcg/Kg 24 horas después de citarabina, hasta recuperación de neutrófilos.
3. San Judas (Larson).
 - Inducción a la remisión y re-inducción
 - Vincristina 2 mg IV en bolo, dosis semanal.
 - Daunorubicina 45 mg/m² para hora día semana 1 y 2.
 - Prednisona 60 mg/m² 60 mg VO del día 0 al 21, con reducción hasta el 27.
 - Intratecal semanal:
 - Metotrexate 15 mg
 - Citarabina 30 mg

- Hidrocortisona 25 mg.
 - Intensificación, mantenimiento y re-consolidación.
 - Metotrexate 1000 mg/m² en 500 ml de NaCL 0.9% para 1 hora. Después, 4000 mg/m² en infusión de 23 horas.
 - Ácido folínico 50 mg cada 3 horas, 10 dosis, 12 horas posterior a finalizar infusión de MTX.
4. FLAG-Ida.
- Fludarabina 30 mg/m² cada 24 horas, día 1 a 4.
 - Citarabina 2000 mg/m² para 4 horas, día 1 a 4.
 - Idarubicina 10 mg/m² para 1 hora cada 24 horas, día 1 a 3.
 - FEC-G 300 mcg SC cada 24 horas del día 7 hasta recuperación de neutrófilos.

B.- Carta de consentimiento informado.

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**
Dirección de Investigación
Comité de Ética en Investigación

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:
Eficiencia de esquema con Olanzapina vs esquema con Aprepitant para náusea inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda

Investigador principal: Dr. Jorge Cruz Rico

Teléfono 5747 7560

Dirección: Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, Gustavo A. Madero, Distrito Federal.

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, Hematología.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.
Actualmente no existe un estándar de esquema antiemético para los pacientes que reciben quimioterapia con leucemia aguda. El conocimiento a la fecha se basa en la experiencia de otros países, principalmente asiáticos. Mejorar la náusea y vómito inducida por la quimioterapia se refleja en una mejor calidad de vida para el paciente con leucemia y otros padecimientos oncológicos.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO
A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

- Determinar la eficiencia del esquema con Olanzapina comparado con el esquema con Aprepitant para el control de la náusea inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda.
- Determinar el impacto de ambos esquemas en la calidad de vida de los pacientes con leucemia aguda.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO
En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que los pacientes que reciben olanzapina para control de la náusea y vómito inducida por quimioterapia, presentan mejor control de los síntomas.

Con este estudio conocerá de manera clara cuál es el esquema que mejor control de la náusea y vómito inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda. (Esquema X o esquema Y).

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido para mejorar el control de la náusea y vómito inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, y otros padecimientos oncológicos.

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
AV. INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL 5160 COL. MAGDALENA DE
LAS SALINAS, C. P. 07760


HJM-DIE-003-A



4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se realizarán evaluaciones por escrito todos los días para determinar si el tratamiento es efectivo o no.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Se ha reportado en los pacientes:

• Cansancio	48%
• Alteraciones del sueño	48%
• Somnolencia	48%
• Anorexia	1%
• Boca seca	8%
• Aumento de peso	78%
• Alteraciones del estado de ánimo	2%
• Movimientos anormales y temblores	9%
• Alteraciones en el electrocardiograma	14%
• Hipotensión.	10%
• Alteraciones en la glucosa sérica	4%
• Alteraciones en la pruebas de función hepática	7%
• Estreñimiento	10%
• Cefalea	10%

En estudios previos, no se han reportado eventos graves, severos ni mortales.

Es importante hacer notar, que existen riesgos impredecibles relacionados a las características individuales de cada paciente, y que escapan del conocimiento del investigador.

ESTE ESTUDIO CONSTA DE COMPARAR LOS ESQUEMAS X VS Y, EN LAS SIGUIENTES FASES:

La primera implica la premedicación antiemética con un esquema elegido (X), se le pedirá que llene los cuestionarios de Edmonton desde el día de la aplicación de quimioterapia hasta 6 días después; así como los cuestionarios FLIE y MDASI el día de inicio de quimioterapia, y 4 y 6 días posteriormente.

La segunda parte del estudio, se le aplicará la premedicación antiemética con un esquema elegido (Y), se le pedirá que llene los cuestionarios de Edmonton desde el día de la aplicación de quimioterapia hasta 6 días después; así como los cuestionarios FLIE y MDASI el día de inicio de quimioterapia, y 4 y 6 días posteriormente.

Los esquemas de quimioterapia elegidos por el médico tratante, así como su aplicación, no se ven afectados por ninguna de las combinaciones a estudiar.

Puede haber efectos secundarios asociados a los medicamentos que conforman la quimioterapia, y a la combinación de los mismos que el investigador desconozca.

No existen reportes de muertes asociados a la premedicación para el control de la náusea en estudios similares



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
AV. INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL 5160 COL. MAGDALENA DE
LAS SALINAS, C.P. 07760



HJM-DIE-003-A



En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dra. Sonia Chávez Ocaña presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
AV. INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL 5160 COL. MAGDALENA
LAS SALINAS, C.P. 07760



HJM-DIE-003-A



7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: Eficiencia de esquema con Olanzapina vs esquema con Aprepitant para náusea inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda

Investigador principal: Dr. Jorge Cruz Rico

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, Servicio de Hematología

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
AV. INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL 5160 COL. MAGDALENA D
LAS SALINAS, C.P. 07740



HJM-DIE-003-A

C.1.- Edmonton-r.
Modificado de Paulín Pérez (26).

Cuestionario de evaluación de síntomas de Edmonton ESAS-r (es)

Paciente: _____

Fecha: _____

Por favor, marque el número que describa mejor como se siente AHORA:

Nada de dolor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	El peor dolor que pueda imaginar
Nada cansado (cansancio, debilidad)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo más agotado que se pueda imaginar
Nada somnoliento (adormilado)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo más somnoliento que se pueda imaginar
Sin náusea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Las peores náuseas que se pueda imaginar
Ninguna pérdida de apetito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	El peor apetito que se pueda imaginar
Ninguna dificultad para respirar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor dificultad para respirar que se pueda imaginar
Nada desanimado	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo peor desanimado que se pueda imaginar
Nada nervioso (intranquilidad, ansiedad)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo más nervioso que se pueda imaginar
Duermo perfectamente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor dificultad para dormir que se pueda imaginar
Sentirse perfectamente (sensación de bienestar)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Sentires lo peor que se pueda imaginar
Nada _____ Otro problema (por ej. sequedad de boca)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Lo peor posible

C.2.-FLIE.

Modificado de Kindley et al. (28).

Functional Living Index – Emesis (FLIE)

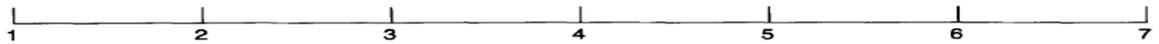
Versión en español

Paciente: _____

Fecha: _____

Marque el número que describa mejor cómo se siente:

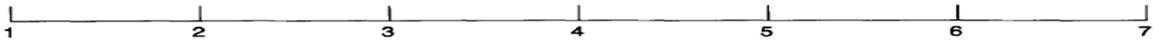
1.- ¿Cuánta náusea ha tenido en los últimos 3 días?



Ninguna

Muchísima

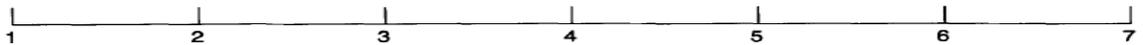
2.- ¿La náusea ha afectado su capacidad para mantener sus actividades recreativas o de dispersión en los últimos 3 días?



No, en lo absoluto

En gran medida

3.- ¿La náusea ha afectado su capacidad para cocinar, o realizar reparaciones pequeñas en el hogar en los últimos 3 días?



No, en lo absoluto

En gran medida

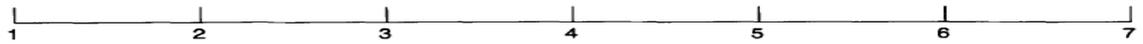
4.- ¿Cuánto ha afectado la náusea su capacidad para disfrutar una comida en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

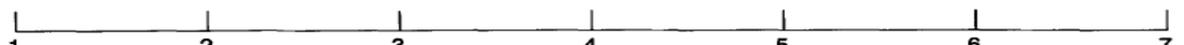
5.- ¿Cuánto ha afectado la náusea su capacidad para disfrutar bebidas refrescantes en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

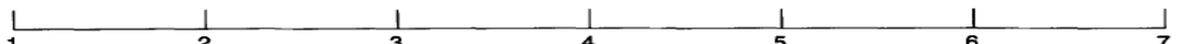
6.- ¿Cuánto ha afectado la náusea su deseo de visitar y pasar tiempo con sus familiares y amigos, en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

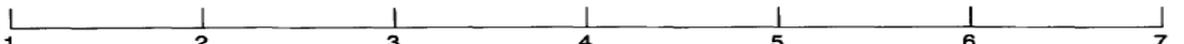
7.- ¿La náusea ha afectado sus actividades cotidianas en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

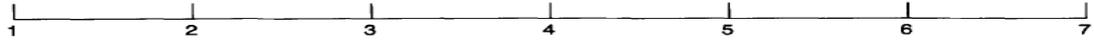
8.- Califique cuánto ha impuesto la náusea un impedimento en usted (personalmente), en los últimos 3 días



Nada, en lo absoluto

En gran medida

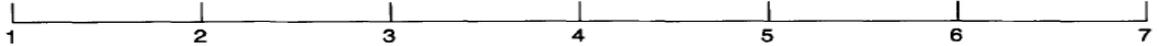
9.- Califique cuánto ha impuesto la náusea un impedimento para con sus seres queridos, en los últimos 3 días



Nada, en lo absoluto

En gran medida

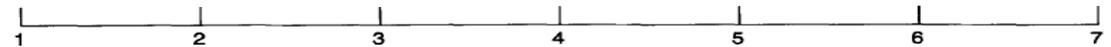
10.- ¿Cuánto vómito ha presentado en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

Muchísimo

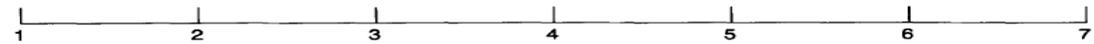
11.- ¿El vómito ha afectado su capacidad para mantener sus actividades recreativas o de dispersión en los últimos 3 días?



No, en lo absoluto

En gran medida

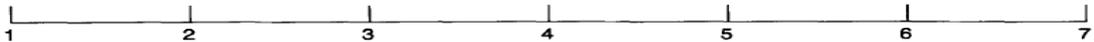
12.- 3.- ¿El vómito ha afectado su capacidad para cocinar, o realizar reparaciones pequeñas en el hogar en los últimos 3 días?



No, en lo absoluto

En gran medida

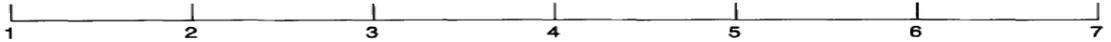
13.- ¿Cuánto ha afectado el vómito su capacidad para disfrutar una comida en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

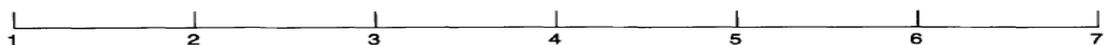
14.- ¿Cuánto ha afectado el vómito su capacidad para disfrutar bebidas refrescantes en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

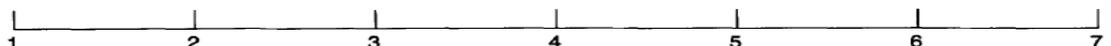
15.- ¿Cuánto ha afectado el vómito su deseo de visitar y pasar tiempo con sus familiares y amigos, en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

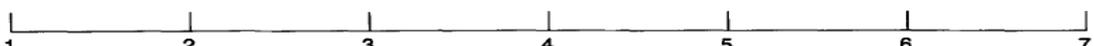
16.- ¿El vómito ha afectado su sus actividades cotidianas en los últimos 3 días?



Nada, en lo absoluto

En gran medida

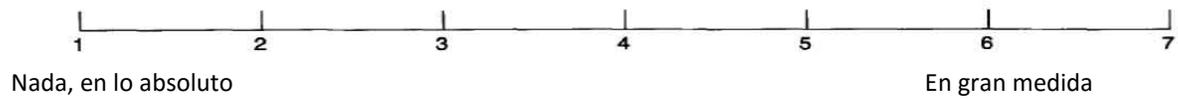
17.- Califique cuánto ha impuesto el vómito un impedimento en usted (personalmente), en los últimos 3 días



Nada, en lo absoluto

En gran medida

18.-Califique cuánto ha impuesto el vómito un impedimento para con sus seres queridos, en los últimos 3 días



3.- MDASI.

Autorizado el 6 de marzo de 2015 (33).

Fecha: _____ Institución: _____
 Iniciales del participante: _____ Planilla del hospital N.º: _____
 Número del participante: _____

**Cuestionario básico de Inventario de Síntomas MD. Anderson
(MDASI)**

Parte I: ¿Qué tan intensos (graves) son sus síntomas?

Las personas con cáncer frecuentemente tienen síntomas causados por la enfermedad o el tratamiento. Le pedimos que califique qué tan intensos (graves) han sido los siguientes síntomas durante las últimas 24 horas. Para cada pregunta, por favor, rellene el círculo que represente qué tan intenso fue el síntoma, teniendo en cuenta que 0 representa que el síntoma no estuvo presente y 10 significa que el síntoma fue el peor que pueda imaginar.

	No Estuvo Presente										El Peor Que Pueda Imaginar	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1. ¿Su PEOR dolor?	<input type="radio"/>											
2. ¿Su PEOR fatiga (cansancio)?	<input type="radio"/>											
3. ¿Su PEOR náusea?	<input type="radio"/>											
4. ¿Su PEOR deveselo?	<input type="radio"/>											
5. ¿Su PEOR sufrimiento emocional?	<input type="radio"/>											
6. ¿Su PEOR falta de aire?	<input type="radio"/>											
7. ¿Su PEOR dificultad para recordar las cosas?	<input type="radio"/>											
8. ¿Su PEOR falta de apetito?	<input type="radio"/>											
9. ¿Su PEOR somnolencia (sueño)?	<input type="radio"/>											
10. ¿Su PEOR sequedad bucal?	<input type="radio"/>											

Fecha: _____

Institución: _____

Iniciales del participante: _____

Planilla del hospital N.º: _____

Número del participante: _____

	No Estuvo Presente						El Peor Que Pueda Imaginar				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11. ¿Su PEOR tristeza?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
12. ¿Su PEOR vómito?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
13. ¿Su PEOR adormecimiento, entumecimiento, u hormigueo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						

Parte II. ¿Cómo han interferido (afectado) sus síntomas con su estilo de vida?

Los síntomas frecuentemente interfieren con lo que sentimos y con lo que hacemos. En las últimas 24 horas, ¿qué tanto han interferido sus síntomas con su(s):

	No Han Interferido					Interfieren Totalmenterinterfieren Totalmente					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14. Actividad en general?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
15. Estado de ánimo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
16. Trabajo normal (Incluyendo los quehaceres del hogar)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
17. Relaciones con otras personas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
18. Capacidad para caminar?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
19. El poder disfrutar de la vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					