



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN "LA
RAZA"
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

**PREVENCION DE NAUSEA Y VOMITO EN NIÑOS CON
TUMORES SOLIDOS CON EL USO DE FOSAPREPITANT,
ONDANSETRON Y DEXAMETASONA EN EL HOSPITAL DR
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DE
MAYO A JULIO DEL 2018.**

TESIS:

Que para obtener el título de:
Médico Oncólogo Pediatra

PRESENTA:

Griselda Medrano Gutiérrez

ASESOR DE TESIS:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

ASESORES ASOCIADOS:

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

**MC. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
ASESOR DE TESIS.**

**DRA. GRISELDA MEDRANO GUTIERREZ
MÉDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO, ONCOLOGIA PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Matrícula: 99011334

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 44 63 33 33

Correo: s311276@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Matrícula: 10251642

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 555 451 0690

Correo: polosan@infosel.net.mx

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever

Investigador Titular A

Apoyo intelectual

Matrícula: 8758077

Servicio: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Adscripción: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 40 67 28 32

Correo: miguel_villasis@hotmail.com

Dra. Griselda Medrano Gutiérrez

Residente del segundo año de oncología pediátrica del HG CMN la Raza

Matrícula: 98167587

Servicio: Pediatría

Adscripción: Hospital General. Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México

Teléfono: 2751097713

Correo: gris_medrano@hotmail.com

INDICE

INDICE	4
RESUMEN	5
MARCO TEORICO	6
JUSTIFICACION	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA CIENTIFICA	15
HIPOTESIS GENERAL	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	15
DEFINICION DE VARIABLES	16
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
RECURSOS	20
FACTIBILIDAD	21
RESULTADOS	21
DISCUSION	26
CONCLUSION	26
HOJA DE RECOLECCION	27
CONSENTIMIENTO INFORMADO	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

RESUMEN

PREVENCION DE NAUSEA Y VOMITO EN NIÑOS CON TUMORES SOLIDOS CON EL USO DE FOSAPREPITANT, ONDANSETRON Y DEXAMETASONA EN EL HOSPITAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DE MAYO A JULIO DEL 2018

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Medrano-Gutiérrez Gris, Sánchez-Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

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

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

Objetivo:

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

Material y métodos:

Tipo de estudio: Estudio prospectivo observacional. Este estudio no es multicéntrico.

A todos los pacientes pediátricos con tumores sólidos que recibieron tratamiento con quimioterapia que contenga cisplatino y hayan recibido tratamiento profiláctico con fosaprepitant, ondasetrón y dexametasona para la prevención de la náusea y vómito inducida por quimioterapia, fueron observados para ver si tienen respuesta completa o incompleta en la prevención.

Análisis estadístico.

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

Resultados: Fueron 14 pacientes pero se evaluaron 30 ciclos de aplicación de quimioterapia, la edad media de presentación fue de 13 años y 8 meses, fueron 9 hombres y 5 mujeres, por tipo de neoplasia fueron tumores germinales de testículo y de ovario, osteosarcoma, ependimoma, tumor

neuroectodermico primitivo, ganglioglioma, enfermedad de hodgkin, tumores germinales extragonadales, neuroblastoma y linfomas no hodgkin, en cuanto al tipo de quimioterapia empleada se utilizo PEB en 4 pacientes, 3 esquema hibrido, 3 DECAL, 2 con EURAMOS, VIP en 1 solo paciente y TIP en 1 paciente. En cuanto a la prevención de la nausea y vomito inducida por quimioterapia; De los 30 ciclos de quimioterapia observados; El grado de respuesta fue completo en 24 ciclos (80%), la respuesta incompleta fueron en 6 ciclos (20%), no hubo presencia de emesis temprana en ninguno de los 30 ciclos observados, y solo hubo un caso de emesis tardía (3.3%), hubo necesidad de usar otro antiemético en 5 ciclos (16.7%), no se observaron efectos adversos.

DISCUSION

Nuestra hipótesis no se cumplió nosotros esperábamos un 85% de respuesta completa en la prevención de nausea y vomito con estos fármacos sin embargo el haber alcanzado el 80% de respuesta completa fueron buenos resultados. Ya que esta combinación de fármacos fosaprepitant, ondasetron y dexametasona previnieron al 100% la aparición de emesis temprana (dentro de las primeras 24 hrs de la aplicación de quimioterapia), en cuanto a la emesis tardía (de las 24 horas posteriores de la aplicación de quimioterapia hasta 120 hrs) solo hubo un episodio (3.3%), lo que se traduce en buen control en la prevención de nausea y vomito, cabe resaltar que en este estudio no se apreciaron efectos adversos a la aplicación de estos medicamentos en niños lo que es similar a lo publicado en el artículo, publicado en journal clinical only en el 2011 por Steven Grunberg.

CONCLUSIONES:

La administración de fosaprepitant, ondansetron y dexametasona en la prevención de la nausea y vomito inducida por quimioterapia que contenga cisplatino es útil, efectiva y segura.

MARCO TEORICO

La quimioterapia es un brazo importante en el tratamiento del cáncer sin embargo está asociado a numerosos efectos adversos como mielosupresión, aumento del riesgo de infecciones, nefrotoxicidad, anorexia, alopecia y dentro de las más frecuentes nausea y vómito, tan importantes son estos dos últimos síntomas se han reportado como los más estresantes en pacientes que reciben quimioterapia con riesgo potencial de causar malnutrición, desequilibrios hidroelectrolíticos, deshidratación, neumonía por aspiración, lesiones en tracto digestivo, sangrado, así como condicionar la aparición de nauseas anticipatorias en la administración de ciclos subsecuentes de quimioterapia, ausentismo escolar y visitas frecuentes al hospital **1,2**.

La situación que resulta del mal manejo de las náuseas y el vómito, no solo afecta al paciente, afecta indirectamente a su cuidador al prolongar días de estancia, costos, ausencia en el trabajo. Además

padres tienden a informar menos la frecuencia la gravedad de los síntomas relacionados con el tratamiento en comparación con el auto informe del niño **3**.

Las náuseas se definen como una sensación subjetiva y desagradable habitualmente reconocida como la sensación de vómito inminente la cual se refiere a nivel del epigastrio o la garganta. Las arcadas consisten en movimientos espasmódicos de la musculatura toracoabdominal en la que coexiste una inspiración forzada contra un cierre de la boca y de la glotis, sin llegar a exteriorizar el contenido gástrico. El vómito se refiere a la eyección enérgica del contenido gastrointestinal a través de la boca, mediante contracciones involuntarias de la musculatura de la pared torácica y abdominal. Cuando alguna de las tres situaciones se presenta asociado a la administración de quimioterapia se clasifica como náusea y vómito inducido por quimioterapia (NVIQ).

El mecanismo del vómito ha sido bien caracterizado. La coordinación neurológica de los distintos componentes del vómito la lleva a cabo el centro del vómito, localizado en el bulbo, específicamente en la porción dorsal de la formación reticular lateral, próximo al tracto solitario. Las vías nerviosas aferentes que transportan las señales activadoras al centro del vómito se originan en múltiples zonas del organismo. Las vías nerviosas aferentes nacen en distintas áreas del tubo digestivo: faringe, estómago e intestino delgado. Los impulsos aferentes de estos órganos hacen conexión en el núcleo solitario (núcleo del tracto solitario) y de este discurren hacia el centro del vómito. Las señales eméticas originadas en el tubo digestivo se transportan mediante fibras vagales, pero existen otras vías alternativas. Las náuseas y los vómitos comparten solo en parte los circuitos nerviosos usados para generar estos síntomas, lo que explica por qué son clínicamente y farmacológicamente separables. Las vías procedentes de la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) localizada en el área postrema en el suelo del cuarto ventrículo también activan el centro del vómito. A pesar de su localización central, la ZGQ queda fuera de la barrera hematoencefálica y funciona como un detector de moléculas endógenas y exógenas circulantes que podrían activar la emesis. Por último, hay vías procedentes de otras estructuras del sistema nervioso central, como la corteza, el tronco del encéfalo y el sistema vestibular a través del cerebelo.

Cuando se activa, el centro del vómito pone en marcha los distintos componentes de la secuencia emética a través de eferentes nerviosas. En primer lugar, se desarrollan náuseas debido a la activación de la corteza cerebral, el estómago se relaja al mismo tiempo, y el peristaltismo antral e intestinal se inhibe. Segundo, aparecen arcadas como resultado de la activación de contracciones

espasmódicas del diafragma y los músculos intercostales, combinada con el cierre de la glotis. Tercero, el acto del vómito tiene lugar cuando los componentes somáticos y viscerales se activan a la vez. Los componentes son contracción súbita del diafragma y los músculos abdominales, relajación del esfínter esofágico inferior y una enérgica contracción peristáltica retrógrada en el yeyuno que empuja el contenido entérico al estómago y de aquí hacia la boca. Al mismo tiempo se activan reflejos protectores. El paladar blando se eleva para impedir que el contenido gástrico pase a la nasofaringe, la respiración se inhibe momentáneamente y la glotis se cierra con el fin de prevenir la aspiración pulmonar.

NVIQ depende de los estímulos de los nervios aferentes vagales. La sustancia P y la 5-hidroxitriptamina (5-HT₃), se segregan de las células enterocromafines en la mucosa gastrointestinal debido a la acción citotóxica de los agentes antineoplásicos. Estos mediadores se unen a los receptores 5-HT₃ y neurocinina-1 (NK1), que se localizan en el extremo de los nervios aferentes vagales.

En los circuitos del reflejo del vómito participan múltiples receptores. La estimulación de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ del encéfalo provoca la liberación de dopamina, que a su vez estimula los receptores dopaminérgicos D₂ en el centro del vómito, activando así la secuencia emética. Esta secuencia es la base de la acción farmacodinámica de los compuestos antieméticos como el ondansetrón, un inhibidor del receptor 5-HT₃ y la metoclopramida, antagonista del receptor D₂.

Los receptores NK-1 situados en el área postrema y el núcleo solitario se unen a la sustancia P y forman parte de las vías eméticas terminales. La activación de los receptores NK-1 por la sustancia P constituye la base de la emesis inducida por la quimioterapia. Los antagonistas de NK-1 reducen la emesis inducida por emetógenos de acción central y periférica.

Los receptores cannabinoides CB₁ en el complejo vagal dorsal inhiben el reflejo del vómito. Los agonistas cannabinoides también modulan canales iónicos 5-HT. Los sistemas de receptores CB y 5-HT₃ se colocan e interactúan en el tronco del encéfalo. La activación de los

autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} en el núcleo dorsal del rafe por parte de los cannabinoides reduce las náuseas y los vómitos provocados por los fármacos emetógenos.

Los receptores 5-HT₃ parecen estar implicados en menor grado en los vómitos inducidos centralmente que en los de origen periférico **4**.

Varios factores intervienen en la etiología de la NVIQ, incluido el tipo de terapia, anomalías metabólicas, irritación gastrointestinal, aumento de la presión intracraneal causada por el propio tumor o la presencia de metástasis, y el tratamiento concomitante con radioterapia.

Sin embargo el factor más importante es el tipo de fármaco quimioterapéutico administrado así como su dosis con lo cual han sido clasificados en base al porcentaje de emesis en ausencia de profilaxis. Altamente emetógenos si el riesgo > 90%, moderadamente emetógenos de 30-90%, bajo riesgo emetógeno de 10-30% y mínimamente emetógeno < 10%.

De acuerdo al Grupo de Oncología Pediátrica de Ontario (POGO por sus siglas en inglés) los fármacos quimioterapéuticos en la población pediátrica son:

Altamente emetógenos: cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida $\geq 1\text{g}/\text{m}^2$, dacarbazina, actinomicina D, metotrexate $\geq 12\text{ gr}/\text{m}^2$, ciclofosfamida + antracíclico, ciclofosfamida + etoposido, citarabina 150 - 200 mg/m^2 + daunorrubicina, citarabina 300 mg/m^2 + etoposido, doxorubicina + ifosfamida, doxorubicina + metotrexate, etoposido + ifosfamida, procarbazona

Moderadamente emetógenos: trióxido arsénico, busulfan, carmustina $\leq 250\text{ mg}/\text{m}^2$, ciclofosfamida $< 1\text{gr}/\text{m}^2$, ifosfamida, citarabina $> 200\text{ mg}/\text{m}^2$ a $< 3\text{gr}/\text{m}^2$, daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, eirubicina, quimioterapia intratecal (metotrexate, hidrocortisona, citarabina), irinotecan, lomustina, mefalan $> 50\text{ mg}/\text{m}^2$, metotrexate $\geq 250\text{ mg}/\text{m}^2$ a $< 12\text{ g}/\text{m}^2$, temozolamida, imatinib

Bajo riesgo emetógeno: citarabina $\leq 200\text{ mg}/\text{m}^2$, etoposido, 5 fluorouracilo, gemcitabina, metotrexate $> 50\text{ mg}/\text{m}^2$ a $< 250\text{ mg}/\text{m}^2$, mitoxantrona, topotecan, busulfan

Mínimamente emetógenos: L asparaginasa, bevacizumab, bleomicina, cladribina, fludarabina, metotrexate $\leq 50\text{ mg}/\text{m}^2$, nelarabina, rituximab, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, 6 mercaptopurina, dasatinib, hidroxiurea, sorafenib **5**.

Factores de riesgo adicionales para presenta NVIQ son edad mayor de 3 años, género femenino e historia previa de NVIQ **2**.

La NVIQ se clasifica comúnmente de acuerdo con el momento del inicio:

- NVIQ agudo incluye episodios que ocurren dentro de las primeras 24 horas tras la administración de quimioterapia, variando desde unos pocos minutos y varias horas después con una intensidad máxima después de 5-6 horas, y que desaparecen en 24 horas
- NVIQ retardadas, se define como aquellos episodios que ocurren más de 24 horas después de la quimioterapia, los picos de intensidad generalmente son 48-72 horas después de la administración del fármaco
- La emesis anticipatoria se define como aquellos episodios que preceden a la administración de medicamentos. Debido a que es una respuesta condicionada, este tipo de vómitos ocurre generalmente después de una experiencia previa de vómito negativo con quimioterapia.

De acuerdo a los criterios del Instituto Nacional del Cancer la NVIQ se divide en 5 grados:

- Grado 1: pérdida del apetito sin alteración en los hábitos dietéticos y 1-2 vómitos (separados por 5 minutos) en 24 horas
- Grado 2: disminución de la ingesta oral, sin perdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición y 3-5 vómitos (separados por 5 minutos) en 24 horas
- Grado 3: ingesta oral calórica o de líquidos inadecuada que amerita sonda, nutrición parenteral o indicación de hospitalización y 6 o más vómitos (separados por 5 minutos) en 24 horas
- Grado 4: la vida del paciente está en riesgo y amerita una intervención urgente
- Grado 5: muerte **4**.

La prevención de NVIQ consiste en romper el arco reflejo, la identificación de los neurotransmisores y receptores implicados en dicho mecanismo proporciona las claves para su tratamiento

En los últimos años, el creciente conocimiento de la fisiología de los vómitos y los neurotransmisores involucrados ha permitido el desarrollo de fármacos antieméticos específicos.

Los antagonistas de dopamina, el prototipo de estos medicamentos es la metoclopramida que a dosis altas actúa como un potente antagonista del receptor de dopamina, bloquea los receptores de dopamina en la zona desencadenante quimiorreceptora del SNC con lo que evita la emesis, acelera el vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito intestinal sin estimular las secreciones gástricas, biliares o pancreáticas. Dentro de sus efectos adversos se encuentran reacciones extrapiramidales las cuales se pueden tratar con difenhidramina. La dosis recomendada es de 1 mg/kg IV seguida de 0.0375 mg/kg cada 6 horas, no se recomienda su uso en menores de 1 año y se aconseja pre medicación con difenhidramina.

Los corticoesteroides son otro grupo utilizado y de estos la dexametasona la cual actúa disminuyendo la inflamación en la mucosa intestinal con lo cual bloquea la liberación de 5 – HT3 y disminuye la permeabilidad de la barrera hemato encefálica, dentro de sus efectos adversos se encuentra la elevación de los niveles de glucosa, dolor epigástrico y alteraciones del sueño. La dosis utilizada como antiemético al administrar quimioterapia altamente emetogena es de 6 mg/m²/dosis cada 6 horas via intravenosa y en quimioterapia moderadamente emetogena para SC < 0.6 es de 2 mg/m² y en SC > 0.6 de 4 mg/m² cada 12 horas vía intravenosa.

Antagonistas de los receptores 5 – HT3 como el ondansetron, granisetron, topisetron y palonosetron, actúan como antagonista selectivo del receptor 5 – HT3 que bloquea la serotonina en terminales nerviosas vagales periféricas y en la zona quimiorreceptora desencadenante del vomito. La eficacia y la toxicidad de los antagonista del recetor 5 – HT3 de primera generación (dolasetron, granisetron, ondanstetron, tropisetron, azasetron y ramosetron) han demostrado ser equivalentes. Los efectos adversos informados con más frecuencia han sido cefalea, estreñimiento, diarrea. Los agentes recomendados para uso en pacientes pediátricos con granisetron, ondansetron y tropisetron. Canada emitió una alerta para el dolasetron en 2006 debido a la posibilidad de desarrollar arritmias cardiacas y en 2010 la FDA anuncio que la forma intravenosa no debe usarse en ningún paciente ante el riesgo de generar prolongación del QT y precipitar arritmias ventriculares **6, 7**. El palonosetron es una antagonista del receptor 5 – HT3 de segunda generación con actividad antiemética en sitios centrales y gastrointestinales, la afinidad al receptor 5 – HT3 es al menos 30 veces mayor, además desencadena la internalización del receptor y causa una inhibición prolongada lo que explica la efecto prolongado en la NVIQ **8, 9, 10, 11, 12**

Aprepitant es un antagonista selectivo con gran afinidad por los receptores humanos de la sustancia P/neurocinina, su actividad antiemética se debe a su acción en el sistema nervioso central, con escasa o nula afinidad por receptores de serotonina, dopamina y corticoesteroides. El fosaprepitant el profarmaco de aprepitant se convierte en rapidez en aprepitant tras su administración. El 2 de Septiembre 2015 la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el uso de capsulas de prepitant en niños de 12 a 17 años y en niños de 12 años que pesan > 30 kg, el 21 de Diciembre 2015 la FDA aprobó el uso de la suspensión oral de aprepitat en niños de > 6 meses. El aprepitant es un inhibidor moderado del citocromo P450 que puede dar como resultado la eliminación retardada de ciertos fármacos de quimioterapia comúnmente empleados en protocolos pediátricos. En adultos una sola dosis de 150 mg de fosaprepitant en el día 1 de quimioterapia altamente emetogena no fue inferior a un régimen de 3 días de aprepitant en la prevención de NVIQ en las 120 horas posteriores a la quimioterapia. Shillingburg y biondo informaron un estudio retrospectivo sobre el uso de fosaprepitant en siete pacientes entre 13 y 17 años sin eventos adversos, los datos informados sobre el uso de fosaprepitant en niños son escasos. **2, 13, 14, 15**

Otros fármacos utilizados para el tratamiento de NVIQ son las benzodiacepinas, cuyo efecto antiemético radica en la combinación de sedación, reducción de la ansiedad y posiblemente la depresión del centro del vomito. Las benzodiaceinas se unen a proteínas plasmáticas en un 70-99% y se someten a un metabolismo extenso por las enzimas del citocromo.

Los cannabinoides tienen un efecto antiemético al actuar en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y un efecto aticolinérgico en las terminales colinérgicas del plexo de Auerbach y posiblemente median el sistema de nucleóticos cíclicos de prostaglandinas. Dos medicamentos cannabinoides, dronabinol y nabilona han sido probados para NVIQ, utilizados principalmente para emesis refractaria, su uso es limitado por su lenta eliminación y efectos adversos como sedación, disforia, vértigo, euforia, mareos, además son propensos a interacciones farmacodinámicas y/o farmacocinéticas.

El primer paso para planear el tratamiento de NVIQ es determinar el potencial emetogeno de las drogas a administrar, según la POGO y la Asociación Multinacional de Cuidados de Soporte en Cáncer (MASCC) para niños que reciben quimioterapia altamente emetogena se recomienda la combinación de un antagonista 5-HT₃ más dexametasona y aprepitant, para aquellos que no

pueden recibir dexametasona se dara un antagonista 5 – HT3 mas aprepitant y para aquellos que no pueden recibir aprepitant se dara antagonista 5 – HT3 mas dexametasona.

En niños que reciben quimioterapia moderadamente emetogena deben recibir profilaxis con antagonista 5 – HT3 mas dexametasona, para aquellos que no pueden recibir dexametasona se dara un antagonista 5 – HT3 mas aprepitant.

En niños que reciben quimioterapia con bajo riesgo emetogeno se dara profilaxis con antagonista 5 – HT3

En la administración de quimioterapia con riesgo emetogenominimo no se indica profilaxis antiemética **5**.

Los antieméticos se usan comúnmente para reducir estos efectos secundarios. Sin embargo, la eficacia antiemética actual es de aproximadamente 70-80% en pacientes tratados con fármacos citotóxicos altamente emetógenos. Uno de los factores potenciales que explican esta respuesta subóptima es la variabilidad en los genes que codifican enzimas y proteínas que desempeñan un papel en el metabolismo, el transporte y los receptores relacionados con los fármacos antieméticos.

En el pasado, antes de usar los regímenes de medicamentos antieméticos estándar, las náuseas y los vómitos provocaban retraso o rechazo de la quimioterapia. Los medicamentos antieméticos altamente efectivos están disponibles hoy en día y su uso estandarizado aumenta la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en pacientes que reciben terapia con fármacos citotóxicos altamente emetógenos, la proporción de pacientes que experimentan una terapia antiemética efectiva es solo del 70-80%. Uno de los factores responsables de la respuesta variable a los medicamentos antieméticos es la diferencia interindividual en la biotransformación. Además, los polimorfismos en los genes que codifican receptores de fármacos relacionados con los fármacos antieméticos junto con otros factores de riesgo relacionados con el paciente, como el sexo, la edad y los factores relacionados con el fármaco, como el potencial emetógeno de la quimioterapia, pueden explicar las diferencias interindividuales en la respuesta antiemética. Lo que hace importante el desarrollo de nuevos fármacos antieméticos. **16**

El fosaprepitantdimeglumina es un análogo fosforilado hidrosoluble del aprepitant el cual se transforma rápidamente en aprepitant tras su administración via intravenosa, de acuerdo al estudio de Grunberg et al una sola dosis de 150 mg de fosaprepitant administrado en forma concomitante

con antagonista 5 – HT3 y corticoesteroide previene la NVIQ en regímenes altamente emetogenos, equivalente a la administración de aprepitant vía oral 3 días consecutivos. La inhibición de los receptores NK-1 en las primeras 24 horas después de la administración de quimioterapia altamente emetogena es suficiente para suprimir NVIQ por 2 a 5 días. Con lo cual se cuenta con una herramienta más para el tratamiento de la NVIQ en regímenes altamente emetogenos donde el disponer de un fármaco inhibidor de los receptores NK – 1 que pueda administrarse vía intravenosa en monodosis es una gran ventaja al administrar la quimioterapia y en la prevención de náuseas anticipatorias en ciclos subsecuentes. **17, 18, 19**

JUSTIFICACION

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

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

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la administración de la quimioterapia altamente emetogénica como es la infusión de cisplatino la cual dura 3 horas o más dependiendo del protocolo utilizado en niños con cáncer, no se puede recomendar una terapia antiemética vía oral para todos los pacientes ya que el tratamiento debe estar dirigido en base a las condiciones del paciente. Actualmente no se cuenta con un reporte del efecto antiemético alcanzado con el tratamiento de fosaprepitant, ondansetrón y dexametasona en niños con cáncer que reciban quimioterapia altamente emetogénica en el servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE “DR. Gaudencio González Garza”.

Las recomendaciones de las guías establecen que el tratamiento inicial y las modificaciones subsecuentes deberán realizarse de acuerdo a las circunstancias clínicas del paciente y a los datos

clínicos durante el tratamiento altamente ematogénico. Por lo tanto, el tratamiento establecido en las guías de práctica clínica pudiera no ser el adecuado para esta población atendida es por ello tan importante saber la respuesta a este tratamiento en nuestra población.

PREGUNTA CIENTÍFICA

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

HIPOTESIS GENERAL

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

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de episodios de respuesta completa y respuesta incompleta en la prevención de náusea y vómito con antieméticos con fosaprepitant, ondansetrón y dexametasona en niños con tumores sólidos que reciben quimioterapia que contenga cisplatino, en el hospital Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza de mayo a julio del 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Conocer el porcentaje de niños que cuentan con respuesta completa con los antieméticos fosaprepitant, ondansetrón y dexametasona que reciben quimioterapia con cisplatino.
- 2) Conocer el porcentaje de niños que cuenta con respuesta incompleta a los antieméticos fosaprepitant, ondansetrón y dexametasona que reciben quimioterapia con cisplatino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Prospectivo, observacional.

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la recolección de datos fue a partir del 01 Mayo a Julio del 2018.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con superficie corporal mayor de 1 o más de 28 kilos con diagnóstico de tumor sólido (tumores germinales, rhabdomiomas, osteosarcomas, hepatoblastomas, hepatocarcinomas) que fueron tratados con un protocolo de quimioterapia que

contenga cisplatino, que se encontraban hospitalizados en el servicio de oncología pediátrica del hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, durante el periodo del 01 Mayo al 31 de Julio del 2018. Este estudio no es multicéntrico.

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

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

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

Pacientes de ambos géneros.

Pacientes que reciban quimioterapia que contenga cisplatino

Pacientes que tengan diagnóstico de tumor sólido (tumores germinales, rhabdomyosarcomas, osteosarcomas, hepatoblastomas, hepatocarcinomas) en los que se utilice el cisplatino como parte del tratamiento de quimioterapia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que no puedan recibir medicamentos vía oral por cualquier causa

Pacientes que no reciban cisplatino

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

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

Pacientes que tengan náusea y vómito anticipatorios.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Independientes

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

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Unidades de medición: fosaprepitantondansetróndexametasona.

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

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Unidades de medición: cisplatino

Tipo de tumor: Diagnóstico histopatológico obtenido del reporte oficial.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

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

Dependientes

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

Escala de medición: Cualitativa, nominal.

Unidades de medición: Presente/ausente.

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

Escala de medición: Cualitativa, nominal.

Unidades de medición: Respuesta completa, respuesta incompleta.

Universales

Género: Género asignado en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa.

Unidades de medición: Femenino, masculino.

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

Escala de medición: Cuantitativa, continúa.

Unidades de medición: Años.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido desde el evento de nacimiento de la persona hasta el momento de su constatación. ³³	Dato consignado en el expediente clínico.	Cuantitativa	Discreta	Años exactos y cumplidos del paciente.
Género	Conjunto de seres que tiene uno o varios caracteres comunes. Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo. ³³	Dato consignado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Tipo de antieméticos utilizados	Fármacos que sirven para contener el vómito. ⁷	Tipo de fármacos antieméticos administrados para la profilaxis de la náusea y vómito inducido por quimioterapia	Cualitativa	Nominal	1. fosprepitant, ondansetrón y dexametasona.
Tipo de quimioterapia	Administración de drogas antineoplásicas que son fármacos que se utilizan en el	Esquema de quimioterapia empleado para el tratamiento del cáncer.	Cualitativa	Nominal	Cisplatino

<p>pia utilizada</p>	<p>tratamiento curativo o paliativo de procesos tumorales.³⁴</p>				
<p>Tipo de tumor</p>	<p>Diagnóstico histopatológico obtenido del reporte oficial.</p>	<p>Diagnostico histopatológico obtenido del reporte oficial.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>1. tumores germinales, 2. rabdomiosarcomas, 3. osteosarcomas, 4. hepatoblastomas, 5. hepatocarcinomas</p>
<p>Grado de respuesta al tratamiento profiláctico contra la náusea y el vomito</p>	<p>Presencia o no de náusea o vómito se presenten después de los primeros 5 días de la aplicación de quimioterapia.³⁵</p>	<p>Respuesta completa: Ausencia de vómito, náusea y no uso de terapia de rescate.³⁵</p> <p>Respuesta incompleta: Presencia de más de 1 vómito o presencia de náusea durante los 5 días posteriores al inicio de quimioterapia</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal, dicotómica</p>	<p>Respuesta completa, Respuesta incompleta</p>
<p>Presencia de náusea y vomito</p>	<p>Presencia de náusea y vomito inducido por quimioterapia</p>	<p>La existencia de náusea o vómito inducida por quimioterapia</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Emésis temprana: Antes de 24 hrs del inicio de quimioterapia Emésis tardía: Más de 24 hrs hasta 120 hrs de infundida la quimioterapia.⁴</p>

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

El protocolo fue sometido a evaluación por la el Comité Local de Investigación del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza. Después de la aprobación a los pacientes pediátricos con superficie corporal mayor de 1 o más de 28 kilos con diagnóstico de tumor sólido, que estuvieron siendo tratados con un protocolo de quimioterapia que tuviera cisplatino, que se encontraban hospitalizados en el servicio de oncología pediátrica durante el periodo de mayo a julio del 2018. Durante la hospitalización y una hora previa a la administración del cisplatino se les pre medicó con antieméticos fosaprepitant mas ondansetrón más dexametasona, el fosaprepitant se administro 150mg vía intravenosa en una dilución de 150 ml de solución salina y este se infundio en 30 minutos. En cuanto a la dexametasona la dosis utilizada como antiemético al administrar quimioterapia altamente emetogena fue de 6mg/m2/dosis cada 8 horas vía intravenosa, para el ondansetrón se dio IV a **niños** 6 meses-18 años: 0,15 mg/kg/**dosis**, administrados 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia; y se repitio a las 8 horas después de la primera **dosis**. **Niños** 4-11 años: 4 mg 3 veces/día **Niños**>11 años: 8 mg cada 8 hrs con superficie corporal de 1 se darán 8 mg y a los niños con superficie corporal de 0.5 se darán 4mg. Una vez administrada la pre medicación con estos antieméticos, se infundirá la quimioterapia que contenga cisplatino más otras drogas, de acuerdo al protocolo con el que se esté tratando el paciente. La náusea y vómitos inducidos por quimioterapia fueron evaluados para ver si tuvieron una respuesta completa o respuesta incompleta, en las horas 0 a la 24hr (Temprana) después de haber infundido la quimioterapia y de la hora 24 a la 120 hrs después de haber recibido la quimioterapia (Tardía), estos datos fueron concentrados en una hoja de Excel y analizados posteriormente con el sistema SPSS.

ANALISIS ESTADÍSTICO

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

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio, de acuerdo el Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud, corresponde a un estudio con riesgo mínimo en vista que se realizó un estudio observacional con estos medicamentos ya previamente aprobados en niños como seguros y que además son profilácticos para la náusea y vomito inducidos por quimioterapia. En las guías de la POG (PediatricOncologyGroup) se recomienda la utilización de este esquemas de antieméticos con fosaprepitant , ondansetrón y dexametasona para la prevención de náusea y vómito inducida por quimioterapia, ambos aprobados por la Food and Drug Association.

En la actualidad se conoce que la terapia profiláctica con fosaprepitant,ondansetrón y dexametasona para la prevención de nausea y vomito son seguras y efectivas en niños, ambas terapias han sido aprobadas por la American Society of ClinicalOncology.

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

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

Confidencialidad

A cada paciente le fue asignado un número de identificación y con este fue capturado en una base de datos. La base de datos solo está a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas, en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometieron a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y a hacer un buen uso de las bases de datos que resultaron de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

Consentimiento informado

De acuerdo a lo estipulado al artículo 17.1 del reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica sin riesgo, tratándose de investigación documental, donde no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Este protocolo de investigación cumplió en las consideraciones emitidas en el código de Núremberg, la declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de organizaciones internacionales para investigación con seres humanos; En México cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

RECURSOS

Recursos humanos: En el hospital se cuenta con los médicos capacitados para la atención de los niños con cáncer. Por el número de pacientes que atiende el hospital se espera que aproximadamente entre 8 y 10 pacientes por mes cumplan los criterios de selección; de esta forma el reclutamiento de pacientes se llevará a cabo en alrededor de tres meses

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

Recursos financieros: No se requieren.

FACTIBILIDAD

El estudio es factible porque se contó con pacientes que acudieron a la administración de su ciclo de quimioterapia e ingresaron a hospitalización, lo cual no conlleva mayor gasto para la institución.

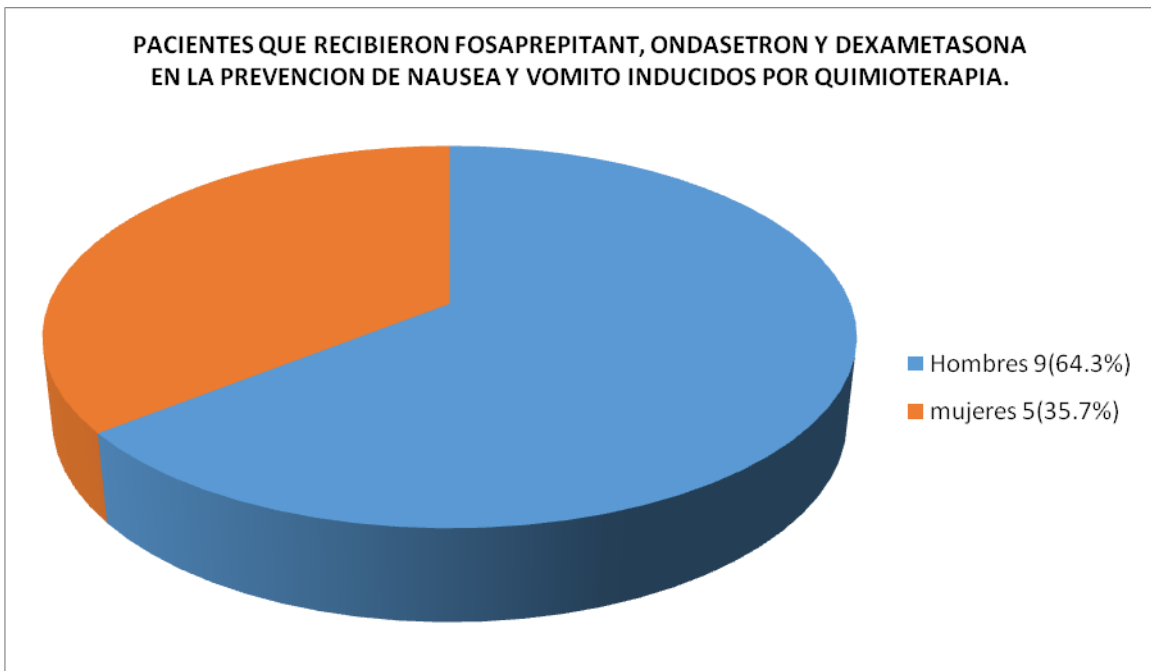
RESULTADOS

Pacientes

Durante el periodo de estudio (mayo a julio del 2018), se incluyeron 14 pacientes, pero se evaluaron 30 ciclos de quimioterapia.

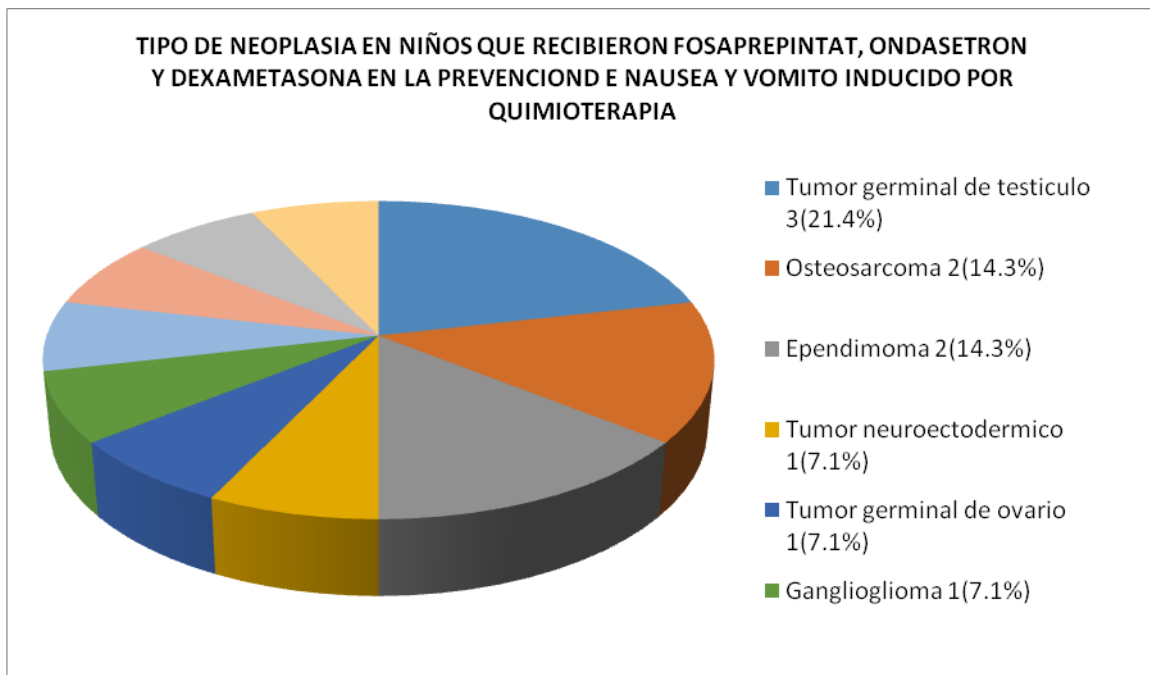
En la mayoría de los pacientes (42.8%) se evaluó un ciclo de quimioterapia, siendo la mediana de dos ciclos.

Las características generales de los 14 pacientes que recibieron fosaprepitant fueron: Edad media de 13 años y 8 meses, con un rango de 9 años con 9 meses a 16 años, fueron 9 hombres (64.3%) y 5 mujeres (35.7%).



En cuanto al tipo de neoplasia el tumor germinal testicular 3(21.4%), osteosarcoma 2(14.3%), endimoma 2 (14.3%), tumor neuroectodermico primitivo (7.1%), tumor germinal de ovario 1

(7.1%), ganglioglioma 1(7.1%), Enfermedad de Hodgkin 1(7.1%), tumor germinal extragonadal (7.1%), neuroblastoma 1(7.1%), Linfoma no Hodgkin 1(7.1%).



Por tipo de quimioterapia: De los 14 pacientes evaluados, 4 recibieron PEB (28.7%), esquema hibrido 3(21.4%), recibieron DECAL 3(21.4%), recibieron EURAMOS 2(14.3%), recibió VIP 1(7.1%), recibió TIP 1 paciente (7.1%).

TIPO DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES QUE RECIBIERON
FOSAPREPITANT, ONDASETRON Y DEXAMETASONA EN LA NAUSEA Y VOMITO
INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

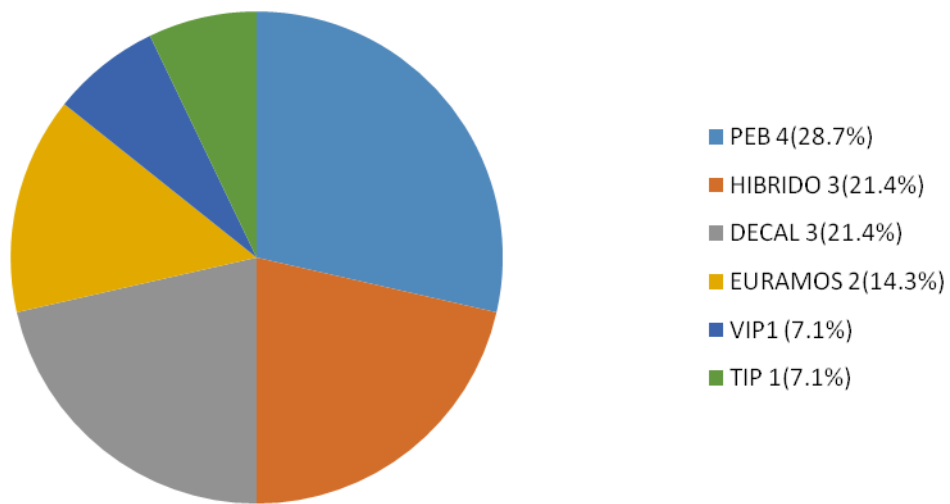


Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON FOSAPREPITANT, ONDASETRON Y DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓN DE LA NAUSEA Y VOMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA.

Característica	N	%
Edad (años) *	13 años 8 meses (9 a 9 m – 16 a)	
Sexo		
Masculino	9	64.3
Femenino	5	35.7
Tipo de neoplasia		
Tumor germinal de testículo	3	21.4
Osteosarcoma	2	14.3
Ependimoma	2	14.3
Tumor neuroectodérmico primitivo	1	7.1
Tumor germinal de ovario	1	7.1
Ganglioglioma	1	7.1
Linfoma Hodgkin	1	7.1
Tumor germinal extragonadal	1	7.1
Neuroblastoma	1	7.1
Linfoma no Hodgkin	1	7.1
Tipo quimioterapia		
PEB	4	28.7
HIBRIDO	3	21.4
DECAL	3	21.4
EURAMOS	2	14.3
VIP	1	7.1
TIP	1	7.1
No. ciclos por paciente		
1	6	42.8
2	3	21.4
3	3	21.4
4	1	7.1
5	1	7.1

* mediana (mínimo, máximo)

VIP = VP 16, Ifosfamida, Cisplatino; **EURAMOS** = Cisplatino, Doxorrubicina; **Híbrido** = Vincristina, Ciclofosfamida, Cisplatino, Temozolomida, Prednisona; **PEB** = Cisplatino, VP 16, Bleomicina; **DECAL** = Dexametasona, Citarabina, Vp 16, L-Asparaginasa, Cisplatino, **TIP** = Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino

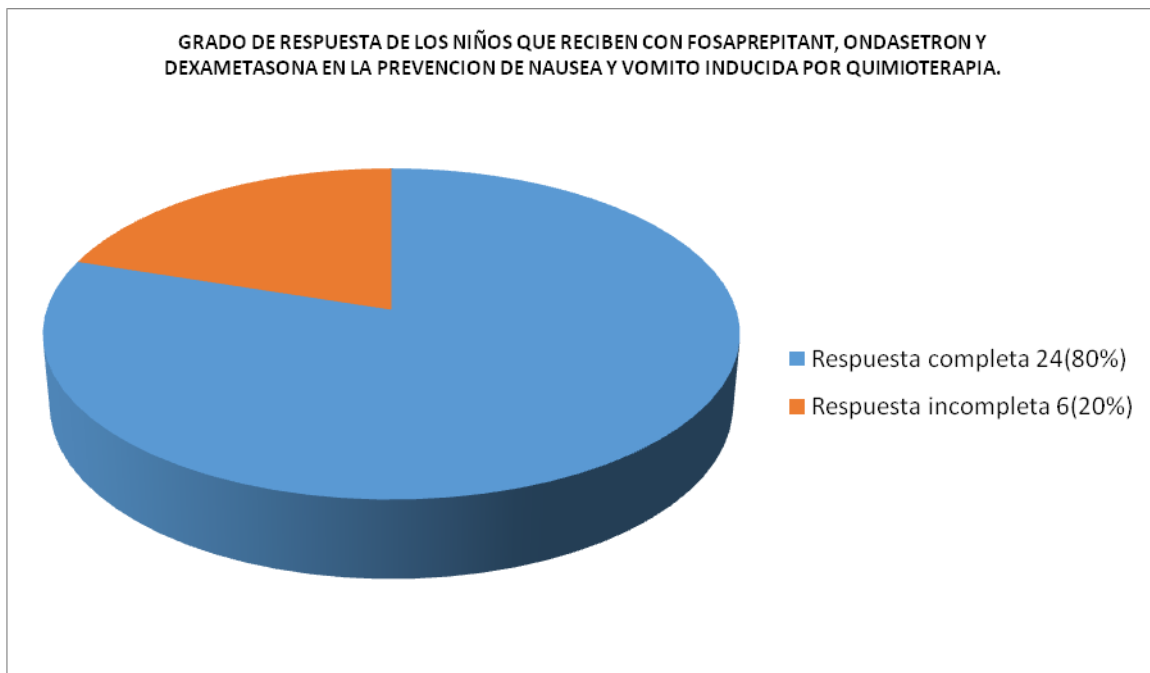
En cuanto al tratamiento preventivo de la náusea y vómito: En 5 ciclos hubo necesidad de agregar metoclopramida, como otro medicamento antiemético.

En 6 (5 pacientes) ciclos de QT hubo respuesta incompleta, de los cuales en 4 hubo necesidad de agregar otro antiemético. Solo en uno de ellos hubo emesis tardía.

En estos 6 que se consideró respuesta incompleta fueron cuatro esquemas de QT distintos; siendo en 2 de los 3 pacientes que recibieron QT con DECAL, en 1 de los 2 pacientes con EURAMOS, en 1 de los 3 pacientes con Híbrido y en la única paciente que recibió TIP. Sin embargo, hay que aclarar que solamente en una paciente con esquema DECAL se consideró en las dos ocasiones que se usó Fosfaprepitant como respuesta incompleta.

Tabla 2. Evaluación de los 30 tratamientos con Fosaprepitant, Ondasetron y Dexametasona

Característica	N	%
Grado de respuesta		
Completa	24	80
Incompleta	6	20
Emesis temprana	0	-
Emesis tardía	1	3.3
Uso de otro antiemético	5	16.7
Efectos adversos	0	-



DISCUSION

En cuanto a la pregunta de investigación que nos planteamos en un inicio, en cuanto a cuantos episodios de respuesta completa o incompleta en pacientes con tumores sólidos con tratamiento de quimioterapia que contiene cisplatino y reciben fosaprepitant, ondasetron y dexametasona nuestro resultado fue con respuesta completa 24(80%) episodio, vs. 6(20%) episodios en los que hubo respuesta incompleta, esto es muy parecido a lo encontrado en el estudio publicado en journal clinical oncolgy en el 2011 por Steven Grunberg.

Nuestra hipótesis no se cumplió nosotros esperábamos un 85% de respuesta completa en la prevención de nausea y vomito con estos fármacos sin embargo el haber alcanzado el 80% de respuesta completa fueron buenos resultados. Ya que esta combinación de fármacos fosaprepitant, ondasetron y dexametasona previnieron al 100% la aparición de emesis temprana (dentro de las primeras 24 hrs de la aplicación de quimioterapia), en cuanto a la emesis tardía (de las 24 horas posteriores de la aplicación de quimioterapia hasta 120 hrs) solo hubo un episodio (3.3%), lo que se traduce en buen control en la prevención de nausea y vomito, cabe resaltar que en este estudio no se apreciaron efectos adversos a la aplicación de estos medicamentos en niños lo que es similar a lo publicado en el artículo, publicado en journal clinical only en el 2011 por Steven Grunberg.

La descripción del fenómeno de emesis tardía, era solo posible anteriormente controlarla con metoclopramida. Sin embargo la introducción de los antagonistas de receptores 5-HT, tampoco cambiaron el éxito en la prevención de emesis temprana o tardía, e incluso la emesis tardía era reconocida como un problema residual. Hasta que se introdujeron los inhibidores de los receptores NK-1, en la prevención de emesis temprana y tardía, lo que sugiere que la inhibición de los receptores NK-1 en las primeras 24 hrs después de la aplicación de quimioterapia es suficiente para inhibir la nausea y vomito inducidos por quimioterapia de 2 a 5 días con una sola dosis de fosaprepitant intravenoso de 150mg y se ha visto que es tan efectivo como administrar 3 dosis vía oral de aprepitant.

Nosotros no observamos efectos adversos en los pacientes sin embargo esta descrito en la literatura que hay más dolor en el sitio de la infusión con dolor eritema y tromblofebitis con el fosaprepitant.

CONCLUSIONES

La combinación de fosaprepitant, ondasetron y dexametasona en la prevención de nausea y vomito en niños con tumores sólidos que reciben un esquema de quimioterapia que contenga cisplatino es muy útil, efectiva y segura.

ANEXO1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PREVENCION DE NAUSEA Y VOMITO EN NIÑOS CON TUMORES SOLIDOS CON EL USO DE FOSAPREPITANT, ONDANSETRON Y DEXAMETASONA EN EL HOSPITAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CMN LA RAZADE MAYO A JULIO DEL 2018

NOMBRE _____
NOAFILIACION _____
FOLIO _____
DIRECCION _____
TELEFONO _____ e-MAIL _____
Datos del paciente
Edad _____ Sexo _____ Peso _____ Talla _____
Diagnóstico _____
Fecha en que se tomó la biopsia _____
QT que recibe y dosis _____

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio:	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN PREVENCIÓN DE NAUSEA Y VOMITO EN NIÑOS CON TUMORES SÓLIDOS CON EL USO DE FOSAPREPIRANT, ONDANSETRON Y DEXAMETASONA EN EL HOSPITAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CMN LA RAZA DE MAYO A JULIO DEL 2018							
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA							
Lugar y fecha:	Ciudad de México. 01/04/2018							
Número de registro:								
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación: Este estudio se realizará para conocer la frecuencia de episodios de respuesta completa y respuesta incompleta en la prevención de náusea y vómito con antieméticos con fosaprepitant, ondasetrón y dexametasona en niños con tumores sólidos que reciben quimioterapia que contenga cisplatino.							
Procedimientos:	Solo se realizará una revisión de su expediente y se interrogará sobre los síntomas de náusea y vómito.							
Posibles riesgos y molestias:	Investigación con riesgo mayor que el minio: se revisará su expediente y se interrogará sobre los síntomas de náusea y vómito por lo que no existe ningún riesgo para su paciente ni le causaremos ninguna molestia							
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.							
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del estudio no se le darán a conocer directamente. Sin embargo serán de utilidad para mejorar la atención de los pacientes que tienen náusea y vómito inducido por quimioterapia							
Participación o retiro:	A voluntad del paciente, o su padre o tutor. La atención del paciente no se modificará esté o no esté en el estudio.							
Privacidad y confidencialidad:	La información que se obtenga de su expediente será para uso exclusivo del estudio. Nunca se darán a conocer sus datos personales.							
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>		<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.							
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.							
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.							
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):								
Beneficios al término del estudio:	Se conocerá la frecuencia de episodios de respuesta completa y respuesta incompleta en la prevención de náusea y vómito con antieméticos con fosaprepitant, ondasetrón y dexametasona en niños con tumores sólidos que reciben quimioterapia que contenga cisplatino.							
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:								
Investigador Responsable:	Dra Susana Elizabeth Anaya Aguirre							
Colaboradores:	Dra Sandra Alicia Sánchez Pérez, Dr Miguel Ángel VillasisKeever, Dra. Griselda Medrano Gutierrez							
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tortadri S. Prophylaxis and management of neoplastic drug induced nausea and vomiting in children with cáncer. *PediatrHematoloOncolo J*, 2016; 1: 50 - 55
2. Bergkvist K, Wengstrom Y. Symptom experiences during chemotherapy treatment – Whit focus on nausea and vomiting. *Eur J of OncoloNurs*, 2005; 3: 1 - 9
3. Pinheiro L, McFatrigh M, Lucas N, et al. Child and adolescent self-report symptom measurement in pediatric oncology research: a systematic literature review. *Qual Life Res*, 2017, 4: 1 - 29
4. Bayo J, Fonseca P, Hernando S, et al. Chemotherapy – induced nausea and vomiting: pathophysiology and therapeutic principles. *ClinTranslOncolo*, 2012, 14:413 - 422
5. Lee L, Sung L, Molassiotis A, et al. 2016 update MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy – induced nausea and vomiting in children. *SuppCareCancer*, 2017, 25: 323 - 331
6. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: abnormal heart rhythms associated with use of anzemet (dolasetronmesylate). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020623s009lbl.pdf. Accessed 21 Mar 2017.
7. Ondansetron: New Dose Restrictions. *Prescriber Update* 33(3):21. September 2012. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/OndansetronSept2012.htm>. Accessed 23 Mar 2017.
8. Yeh YC, Blouin GC, Reddy P. Evidence to support use of palonosetron over generic serotonin type-3 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Am J HealthSystPharm*. 2014;71:500–6.
9. Navari RM. The current status of the use of palonosetron. *ExpertOpinPharmacother*. 2013;14:1281–4.
10. Navari RM. Palonosetron for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert OpinPharmacother*. 2015;15:2599–608.
11. Rojas C, Thomas AG, Alt J, et al. Palonosetron triggers 5-HT3 receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol*. 2010;626:193–9. 24.

- Kovacs G, Wachtel AE, Basharova EV, et al. Palonosetron versus ondansetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomized, phase 3, double blind, double dummy, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2016;17:332–44.
12. Lee L, Boodhan S, Holdworth M, et al. Guideline for prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood and Cancer*, 2013, 60: 1073 - 1082
 13. Dewan P, Singhal S, Harit D. Management of Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting. *IndPediatr*, 2010, 47:149 - 154
 14. Shillingburg A, Biondo L. Aprepitant and fosaprepitant use in children and adolescence at an academic medical center. *J PediatrPharmacolTher*, 2014, 19:127–31
 15. Navari R. Management of chemotherapy-Induced nausea and vomiting in pediatric patients. *PediatrDrugs*, 2017, 19:213 – 222
 16. Perwitasari D A, Gelderblom H, Atthobari J. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J ClinPharm*, 2011, 33:33-43
 17. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatintherapy: Randomized, double-blind study protocol- EASE. *J of ClinOncolo*, 2011, 29:14951501
 18. Lassetter KC, Gambale J, Jin B, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalent to aprepitant in healthy subjects. *J ClinPharmacol*, 2007, 47: 834-840
 19. Takeushi H, Saeki T, Tamura K, et al. Japanese society of clinical oncology clinical practice guidelines 2010 for antiemesisinoncology: executive summary. *Int J ClinOncol* 2016, 21: 1 – 12