

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALONOSETRON EN COMPARACION CON
ONDANSETRON EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y EL VOMITO INDUCIDO
POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CANCER EN EL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL, ISSEMYM**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA
ESPECIALIDAD DE

P E D I A T R I A

P R E S E N T A

M.C. MONICA PATRICIA GOMEZ MEDINA

DIRECTOR DE TESIS

M. EN INV. NORMA ARACELI LOPEZ FACUNDO

REVISORES DE TESIS

E. EN PED. ROBERTO SANCHEZ SUAREZ

E. EN PED. ISRAEL VAZQUEZ CARRANZA

E. EN O. P. ISIDORO TEJOCOTE ROMERO

M. EN C.S. MARIA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2013.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALONOSETRON EN COMPARACION
CON ONDANSETRON EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y EL
VOMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CANCER,
TRATADOS EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL, ISSEMYM.**

R E S U M E N

TITULO: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALONOSETRON EN COMPARACION CON ONDANSETRON EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y EL VOMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CANCER, TRATADOS EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL, ISSEMYM.

Alumna: Dra. Mónica Patricia Gómez Medina.

Director de tesis: Dra. Norma Araceli López Facundo.

Introducción: Una gran proporción de pacientes que reciben quimioterapia todavía padecen náusea y vómitos a pesar del uso de antieméticos lo que ocasiona el retraso en el tratamiento e incluso su incumplimiento con un impacto negativo en su bienestar social, emocional y en su calidad de vida. No solo debemos procurar la recuperación del paciente, sino que las secuelas físicas y psicológicas sean las menos posibles, disminuyendo los episodios de náusea y vómito, favoreciendo la mejor tolerancia a este tipo de tratamientos.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del Palonosetrón en el tratamiento de la náusea y vomito en niños con cáncer. **Material y Método:** Es un ensayo clínico controlado de tipo abierto donde el paciente fue su propio control. Se incluyeron en un estudio piloto a pacientes pediátricos del Hospital Materno Infantil ISSEMYM. A quienes, 30 minutos previos a la aplicación de quimioterapia altamente emetogénica se les administro Clorhidrato de Palonosetrón u Ondansetrón más dexametasona; uno a la vez, en diferente curso de quimioterapia. Al cumplir los criterios de inclusión se realizó una comparación entre ambos grupos evaluando los criterios de eficacia y seguridad. **Resultados:** De acuerdo al grado de severidad de la náusea según la OMS esta no fue mayor a 2/5 en ningún paciente durante los primeros 5 días, el vómito presentó una severidad 1 a 2 durante los tres primeros días. Los episodios de vomito disminuyeron con ambos medicamentos a partir del segundo día de tratamiento. Las alteraciones del olfato no tuvieron diferencia entre uno y otro. Las alteraciones del gusto estuvieron presentes durante los 5 días de tratamiento y fueron disminuyendo de forma paulatina, (82% a 18.5%)($p=0.031$). La tolerancia a sólidos fue significativo al primer ($p=0.019$) y al quinto día ($p=0.033$) de tratamiento. Los episodios de náusea se controlaron al tercer día, pero sin significado estadístico por igual la tolerancia a líquidos. **Conclusión:** Palonosetrón fue bien tolerado por los pacientes, con una intensidad y duración de eventos adversos similar al fármaco comparativo, tomando en cuenta que se administró como dosis única y en algunos rubros fue mejor a este con un adecuado control de la náusea y el vómito.

R E S U M E N

TITLE: EFFICACY AND SAFETY OF PALONOSETRON COMPARED WITH ONDANSETRON IN THE TREATMENT OF NAUSEA AND VOMITING INDUCED BY CHEMOTHERAPY IN CHILDREN WITH CANCER TREATED IN HOSPITAL MATERNAL CHILD ISSEMYM.

Student: Dr. Mónica Patricia Gómez Medina.

Thesis director: Dr. Norma Araceli López Facundo.

Introduction: A large proportion of patients receiving chemotherapy still suffer nausea and vomiting despite the use of antiemetics which causes the delay in treatment and even noncompliance with a negative impact on their social, emotional and quality of life. Not only must we seek recovery of the patient, but the physical and psychological sequelae are as few as possible, reducing the episodes of nausea and vomiting, promoting better tolerance to such treatments.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Palonosetron in the treatment of nausea and vomiting in children with cancer. **Materials and Methods:** A controlled clinical trial of open type where the patient was his own control. Were included in a pilot study pediatric patients of ISSEMYM Maternity Hospital. To those, 30 minutes prior to the application of highly emetogenic chemotherapy were administered Ondansetron plus dexametasona or Hydrochloride Palonosetron, one at a time, in a different cycle of chemotherapy. By meeting the inclusion criteria were compared between the two groups evaluating efficacy and safety criteria. **Results:** According to the degree of severity of nausea according to OMS this was not greater than 2/5 in any patient during the first five days, presented a severe vomiting 1-2 during the first three days. Vomiting episodes decreased with both drugs from the second day of treatment. Disturbances of smell had no difference between the two. The taste disturbances were present during the 5 days of treatment and were gradually decreasing, (82% to 18.5%) ($p = 0.031$). Solids tolerance was the first significant ($p = 0.019$) and the fifth day ($p = 0.033$) of treatment. The episodes of nausea were controlled on the third day, but without statistical significance equally liquid tolerance. **Conclusion:** Palonosetron was well tolerated by patients, with an intensity and duration of adverse events similar to comparative drug, taking into account that was administered as a single dose and in some areas was better than this with adequate control of nausea and vomiting

INDICE

	PAG.
PORTADA	1
TITULO	2
RESUMEN	3
INTRODUCCION	6
MARCO TEORICO	8
PLANTEAMINETO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACION	26
HIPOTESIS	27
OBJETIVOS	28
MATERIAL Y METODOS	30
ANALISIS ESTADISTICO	38
CONSIDERACIONES ETICAS	39
RESULTADOS	41
DISCUSION	48
CONCLUSION	50
ANEXOS	51
BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCION

Pese a los avances tanto en la terapia citotóxica como en los tratamientos de cuidados de apoyo, una gran proporción de pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento de cáncer todavía padecen náusea y vómitos, a pesar del tratamiento con antieméticos.

La náusea y el vómito inducidos por quimioterapia continúan siendo un punto clave de preocupación en los cuidados oncológicos de apoyo.

Además de provocar consecuencias negativas sobre el estado de salud y la calidad de vida, también pueden ocasionar la suspensión de la terapia oncológica y representar una carga adicional debido a los recursos económicos que se necesitan para su tratamiento; es por ello que el reducir o eliminar los efectos secundarios no deseados de la quimioterapia es de suma importancia.

El control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia aumentan considerablemente la calidad de vida de los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica y constituyen una parte fundamentales en su tratamiento. Los antagonistas de los receptores 5HT₃ son el pilar de la terapia antiemética para pacientes que reciben quimioterapia alta y moderadamente emetogénica, sin embargo algunos pacientes aún con estos agentes continúan experimentando emesis aguda y en algunos casos tardía, que aparece 2 – 5 días después de la quimioterapia y representan un reto difícil, siendo por lo regular tratados con dosis repetidas de antagonistas 5HT₃, que alcanzan una eficacia modesta.⁽¹⁾

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5HT₃ con una alta afinidad de unión y una vida media de por lo menos 4 veces mayor que los demás agentes en su clase.

Comparado con los demás antagonistas 5HT₃, - dolasetrón, granisetrón, ondasetrón y tropisetrón -, palonosetrón muestra una mayor afinidad de unión a los receptores 5HT₃ con una vida media de eliminación de aproximadamente 40 horas, mientras que los otros compuestos tienen vidas medias en el rango de 4 a 9 horas..

El objetivo del presente estudio es el evaluar la eficacia y seguridad del palonosotrón tomando como punto de comparación a ondansetrón el cual es un antagonista selectivo del receptor 5 HT³, que bloquea las terminales nerviosas vágales periféricas y en la zona quimiorreceptora desencadenante del vómito con una vida media de 2.9 horas en niños de 5 meses a 12 años por lo que se requiere repetir en varias ocasiones o dejar con horario además de mostrar menor alivio a la náusea y vómito en etapa tardía.⁽²⁾

En la actualidad no solo debemos de preocuparnos por la recuperación del paciente o por el tratamiento antineoplásico a utilizar, sino que se deben de tomar en cuenta tanto las secuelas físicas como psicológicas que se pueden derivar del mismo tratando que estas sean las menos posibles.

MARCO TEORICO

Definiciones

- **Náusea:** fenómeno subjetivo de una sensación oscilatoria desagradable que se presenta en la parte posterior de la cavidad bucal y/o del epigastrio que puede o no culminar en el vómito.
- **Vómito:** expulsión violenta del contenido gástrico, duodenal o yeyunal a través de la cavidad bucal.
- **Arcada:** son movimientos gástricos y esofágicos para vomitar sin expulsión del vómito y se refiere también como “vómito seco”.

Un episodio emético es desencadenado por un complejo de estímulos, de origen exógeno como endógeno, Entre las moléculas endógenas, los neurotransmisores que participan en la emesis incluyen serotonina, sustancia P, dopamina, histamina, endorfinas, acetilcolina, cannabinoides y GABA. Las células enterocromafines en el tracto gastrointestinal responden a la quimioterapia liberando el neurotransmisor serotonina (hidroxitriptamina; 5 HT), la 5 HT se une a los receptores de serotonina tipo 3 (5HT), en las neuronas aferentes vágales, ubicadas n el tracto gastrointestinal, enviando de esa manera estímulos a la médula.

Al unirse al receptor 5 HT(3), y en combinación de los demás agentes implicados en el reflejo emético se inicia un respuesta que estimula dos áreas específicas en el sistema nervioso central; el área postrema y el núcleo del tracto solitario, ambos ubicados en la médula. La zona desencadenante quimiorreceptora contenida en el área postrema en el piso del IV ventrículo es particularmente sensible a estímulos químicos.

La barrera hematoencefálica está poco desarrollada en la zona desencadenante quimiorreceptora y de ahí es fácilmente accesible a las sustancias con potencial emetogénico en la circulación general. Esta área integra tanto los estímulos químicos a través del torrente sanguíneo como los estímulos nerviosos a través de las fibras aferentes vágales y envía señales al centro del vómito superior.

El centro del vómito integra la respuesta emética. Está ubicado en el dorso lateral de la formación reticular de la médula. Consiste del núcleo del tracto solitario, la formación reticular pericelular y de los núcleos motores somáticos y viscerales que, en caso de ser estimulados coordinan el acto del vómito.

El centro del vómito recibe muchas entradas excitadoras en las terminaciones nerviosas de fibras sensoriales vágales en el tracto gastrointestinal, en la zona desencadenante quimiorreceptora, en los laberintos a través de los núcleos vestibulares, en los receptores de presión intracraneal y en los centros superiores en la corteza (cuando el vómito se da por una experiencia desagradable o esperando un acontecimiento de esa índole, conocido como emesis anticipatorio). (3)

CLASIFICACION DE LAS NAUSEAS Y EL VOMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

- ⇒ *Náuseas y vómito agudos*. (0 a 24 hrs.) ocurren durante el primer día (día 1), después de la quimioterapia con el riesgo más elevado durante las primeras 4 horas del tratamiento.
- ⇒ *Náuseas y vómito tardíos* (24 a 120 hrs.) ocurren luego de 24 horas después de la quimioterapia.
- ⇒ *Náuseas y vómito anticipatorios* se desarrollan como una respuesta condicionada (aprendida), se presentan antes de iniciar un nuevo ciclo de quimioterapia en pacientes que habían experimentado náuseas y vómito inducido por quimioterapia no controlados con anterioridad. (4). Tabla 1.

Tabla 1. Criterio de clasificación de la gravedad de la náusea y vómito

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
NAUSEA	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios	Disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación e indica la administración de líquidos vía IV menor de 24 hrs.	Consumo calórico oral o líquido inadecuado, líquidos administrados vía IV, alimentación por sonda o indicada vía TPN mayor de 24 hrs.	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte
VOMITO	1 episodio en 24 hrs.	2 a 5 episodios en 24 hrs., se indica la administración de líquidos administrados vía IV menos 24 h	Más de 6 episodios en 24 hrs. se indica la administración de líquidos vía IV o TPN mas de 24 hrs.	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte

Adaptado del Cáncer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versión 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS (6)

FARMACOS ANTIEMÉTICOS ACTUALMENTE DISPONIBLES

- Antihistamínicos: ciclicina, dimenhidrinato, difenilhidramina, meclizina.
- Agentes anticolinérgicos: escopolamina.
- Antagonistas de los receptores de dopamina: clorpromacina, droperidol, metoclopramida, proclorperacina, prometacina.
- Antagonistas de los receptores de serotonina: palonosetrón, dolasetrón, granisetrón, ondasetrón, tropisetrón.
- Antagonistas de receptores NK-1: aprepitant.
- Otros agentes: dexametasona, metilprednisolona.

Las tres clases de antieméticos con mayor frecuencia utilizados son:

- Antagonistas de los receptores 5HT₃: palonosetrón, granisetron, ondasetron, tropisetron.
- Corticosteroides: dexametasona, metilprednisolona, etc.
- Antagonistas de receptores NK -1: aprepitant.

Otros agentes se utilizan con menos frecuencia debido a sus efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, los antihistamínicos y anticolinérgicos pueden provocar sedación, retención urinaria, visión borrosa y exacerbación de glaucoma de ángulo estrecho; los antagonistas de dopamina pueden inducir sedación, efectos extrapiramidales, prolongación del intervalo QT e hipotensión grave.

Con los antagonistas de la dopamina, rara vez se han informado de efectos secundarios graves, como convulsiones, agranulocitosis, síndrome maligno neuroléptico y discrasias sanguíneas. (7)

Antagonistas de los receptores 5HT₃

Se ha demostrado que los fármacos de la clase 5HT₃, tiene propiedades antieméticas muy favorables sin los problemáticos efectos secundarios, relacionados con la dopamina. A diferencia de muchos otros fármacos antieméticos, los antagonistas de la serotonina son bien tolerados y no causan espasmos o problemas de movimiento que son inducidos por los efectores de la ruta de la dopamina. Los efectos secundarios más comunes de los antagonistas de receptores de 5HT₃ son cefalea leve y estreñimiento.

Estos agentes comparten un mecanismo de acción común y funcionan inhibiendo la activación, por parte de la serotonina, de las fibras aferentes vágales en el estómago, la zona desencadenante quimiorreceptora central y el centro del vómito.

Desde la introducción de estos agentes, la profilaxis de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia ha mejorado sustancialmente al grado de que son considerados la base de la prevención de las náusea y el vómito por quimioterapia y deben prescribirse a todos los pacientes que reciben quimioterapia emetogénica de grado 3 o mayor.

Estos compuestos incluyen ondansetrón, granisetron, dolasetron y tropisetron, que se consideran actualmente de igual eficacia cuando se utilizan a dosis terapéuticas.

Palonosetrón, un antagonista de receptores 5HT₃ muestra un perfil clínico de alta eficacia para prevenir las náuseas y vómito inducido por quimioterapia que se presenta en la fase aguda. Con excepción de palonosetrón, estos agentes requieren dosificación adicional para la protección en la fase tardía. A diferencia de otros agentes, palonosetrón mantiene alta tasa de protección en la fase tardía después de una sola dosis intravenosa administrada antes de la quimioterapia. (8)

Corticoesteroides

Se sabe que los corticoesteroides aumentan la eficacia de los antagonistas de los receptores 5 HT₃, cuando son administrados para la prevención de la náusea y el vómito inducido por quimioterapia. Los corticoesteroides, como dexametasona, no están específicamente indicados para ser utilizados como agentes antieméticos; pero la práctica estándar y las guías antieméticas recomiendan agregar un corticoesteroide a un antagonista de receptores 5 HT₃, para prevenir las náuseas y el vómito inducido por quimioterapia en la fase aguda.

También se ha informado que de la adición de 20 mg de dexametasona a los antagonistas de receptores 5 HT (3), incrementa significativamente el control de la náusea y vómito agudos inducidos por el cisplatino. La recomendación es una dosis de 20 mg el día 1.

Con la quimioterapia menos emetogénica, sin embargo, puede usarse dosis menores de dexametasona y se ha mostrado que una dosis de 8 mg de dexametasona además de un antagonista de receptores 5HT³ es tan efectiva como las dosis más elevadas de corticosteroides en QME. (9)

Antagonistas de receptores NK – 1

Se sabe que los receptores de neurocinina tipo 1 (NK-1), participan en la emesis uniéndose a la sustancia P, una neurocinina que pertenece a la familia de neuropéptidos, la cual actúa como un neurotransmisor. Los antagonistas de receptores NK-1 bloquean el receptor NK-1 contribuyendo de esa manera al control de emesis. Los antagonistas NK-1 administrados como monoterapia, no tienen la misma eficacia de los antagonistas 5HT(3), y deben utilizarse en combinación con estos agentes para controlar la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia agudos y tardíos después de los regímenes de QAE y QME (basados en antraciclinas). (10)

Se ha mostrado que los antagonistas NK-1 incrementan el control de la NVIQ después de la quimioterapia basada en cisplatino. En pacientes que reciben QAE, se observó que la adición de un antagonista de NK-1 aumenta la protección durante la terapia convencional (un antagonista 5HT3 y dexametasona el día 1, seguidos por dexametasona por 3 días en la fase tardía). Este mismo régimen de tres fármacos se recomienda también para controlar la NVIQ agudos y tardíos después de QME en mujeres que reciben quimioterapia de combinación de antraciclinas con ciclofosfamida. (11)

En el 2004 se actualizaron las recomendaciones sobre el tratamiento antiemético en el consenso sobre Antieméticos de Perugia, organizada por la Asociación Multinacional para Cuidados de Apoyo en Cáncer (MASCC, inglés) con la participación de 9 asociaciones internacionales de oncología (ASCO, MASCC, ONS, NCCN, CCO, ESMO, EONS, SASMO, COSA). Tabla 2, 3.

Estas guías indican:

- ⇒ **Recomendaciones generales:** utilizar la dosis más baja probada completamente efectiva de antagonista 5HT₃; ningún programa es mejor que una dosis única administrada antes de la quimioterapia, la eficacia antiemética y los efectos adversos de los antagonistas 5 HT₃ son comparables en ensayos controlados; las formulaciones intravenosas y orales son igualmente efectivas y seguras; administrar siempre la dexametasona con un antagonista 5 HT₃ previo a QAE y QME.

- ⇒ **Prevención de la NVIQ agudos después de QAE:** un régimen de 3 fármacos con dosis únicas de un antagonista 5HT₃, dexametasona y aprepitant administrados antes de la quimioterapia.

- ⇒ **Prevención de la NVIQ tardíos después de QAE:** En pacientes tratados con un régimen de 3 fármacos para la prevención aguda, se recomienda la combinación de dexametasona y aprepitant en lugar de la dexametasona sola.

- ⇒ **Prevención de la NVIQ agudos después de QME:** se recomienda un antagonista 5HT₃ más dexametasona.

- ⇒ **Prevención de la NVIQ tardíos después de QME:** se sugiere dexametasona oral o un antagonista 5HT₃.

- ⇒ Se advirtió que no existen diferencias clínicamente significativas en la eficacia entre los antagonistas 5HT₃ de primeras generaciones disponibles con respecto a la profilaxis de las náusea y vómito inducidos por quimioterapia agudos después de QME. Una excepción podría ser Onicit (Palonosetrón) que ha demostrado datos comparativos interesantes que aún demandan investigación adicional para confirmar su perfil clínico de diferenciación.

- ⇒ Palonosetrón, debe administrarse sólo el día 1 sin la dosis de seguimiento en la fase tardía.
- ⇒ Las mujeres que reciben una combinación de antraciclina más ciclofosfamida (en regimenes como AC, EC, FAC y FEC) representan una población con un riesgo particularmente alto de NVIQ, riesgo que parece incrementarse durante los ciclos múltiples.
- ⇒ **Prevención de la NVIQ agudos después de QME en pacientes que reciben antraciclina más ciclofosfamida:** un régimen de 3 fármacos con dosis únicas de antagonistas 5HT₃, dexametasona y aprepitant administrados antes de la quimioterapia.
- ⇒ **Prevención de la NVIQ tardíos después de QME en pacientes que reciben antraciclina más ciclofosfamida:** un régimen de 3 fármacos para la prevención aguda, se sugiere aprepitant o dexametasona.
- ⇒ Para la NVIQ anticipatorios, el mejor enfoque es el control óptimo de la NVIQ agudos y tardíos. La NVIQ anticipatorios deben manejarse mediante técnicas psicológicas y con el uso de benzodiazepinas como una alternativa o bien, en adición. (12)

Tabla 2. Recomendaciones unificadoras de guías para la terapia antiemética

Categoría emética	Aguda	Tardía
Alta	Antagonista 5HT ₃ + Dexa	Dexa +MCP/Antagonista 5HT ₃
Moderada	Antagonista 5HT ₃ + Dexa	Dexa o Dexa + MCP/Antagonista 5HT ₃
Baja	Agente único	Medidas preventivas
Mínima	Sin medidas preventivas	Medidas preventivas

Tabla. 3. Guías de consenso del tratamiento antiemético de MASCC

Grupo de riesgo emético	Riesgo (% pacientes)	Prevención aguda	Prevención tardía
Alto	Menos 90 %	Antagonistas 5HT ₃ +Dexa+Aprepitant	Dexa + Aprepitant
Moderado	30 a 90 %	Antagonistas 5HT ₃ +Dexa	Dexa oral o Antagonista 5HT ₃
Bajo	10 a 30 %	Agente único	Sin medidas preventivas
Mínimo	Menos 10 %	Sin medidas preventivas	Sin medidas preventivas
Mujeres en terapia con antraciclinas y ciclofosfamida	Alto	Antagonistas 5HT ₃ + Dexa + Aprepitant	Aprepitant o Dexa

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), una alianza de los principales centros de cáncer del mundo, publica mundialmente las Guías de Práctica Clínica para Antiemesis en Oncología. Las guías actuales proporcionan recomendaciones para la terapia antiemética según el riesgo de emesis.

Alto riesgo emetogénico.

Aprepitant (días 1-3), dexametasona (días 1-4) y un antagonista 5HT₃ (día 1), con o sin loracepam (días 1-4).

Riesgo emetogénico moderado.

Dexametasona, un antagonista 5HT₃, con o sin loracepam en el día 1. Se puede considerar aprepitant en pacientes que reciben la combinación de una antraciclina y ciclofosfamida y en los pacientes seleccionados que reciben otras quimioterapias de riesgo emetogénico moderado (ejem. Carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, irinotecan o metrotexate). Posteriormente, aprepitant se

puede administrar los días 2-3 si se administró el día 1. En los días 2-4, se recomiendan dexametasona o un antagonista 5HT₃ o metoclopramida.

Riesgo emético bajo/mínimo.

Dexametasona, proclorperacina o metoclopramida con o sin loracepam. (12)

PALONOSETRON.

Los antagonistas de los receptores 5HT₃ son el pilar de la terapia antiemética para pacientes que reciben quimioterapia alta y moderadamente emetogénica. Sin embargo algunos pacientes, aún con estos agentes continúan experimentando emesis aguda y en algunos casos tardía, que aparece 2 – 5 días después de la quimioterapia y representan un reto difícil, siendo por lo regular tratados con dosis repetidas de antagonistas 5HT₃, alcanzan eficacia modesta.

Farmacología

Vida media y afinidad de unión.

Palonosetrón es un antagonista de los receptores 5HT₃ con una alta afinidad de unión y una vida media de pos lo menos 4 veces mayor que los demás agentes en su clase. Comparado con los demás antagonistas 5HT₃, - dolasetrón, granisetrón, ondasetrón y tropisetrón -, palonosetrón muestra una mayor vida media de eliminación de aproximadamente 40 horas, mientras que los otros compuestos tienen vidas medias en el rango de 4 a 9 horas. El palonosetrón también tiene una mayor afinidad de unión a los receptores 5HT₃. Tabla 4.

Tabla 4. Vida Media y Afinidad de Unión de los Antagonistas de los Receptores 5HT₃.

Antagonistas del receptor 5HT₃	Vida media (h)	Afinidad de unión (pK_i)
Palonosetrón (Onicit ^R)	40.0	10.45
Dolasetrón	7.3	7.60
Granisetrón	9.0	8.91
Ondasetrón	4.0	8.39
Tropisetrón	8.0	8.81

La afinidad de unión al receptor se expresa en una escala logarítmica indicando la afinidad notablemente mayor de palonosetrón sobre demás agentes. De hecho, palonosetrón tiene una afinidad de unión por lo menos 30 veces mayor que el granisetron, el agente con el valor más cercano de afinidad.

Palonosetrón se ha analizado también para detectar la unión a otros 20 receptores que participan en el reflejo emético, incluyendo receptores de dopamina, otros receptores 5 HT y receptores muscarínicos, colinérgicos, adrenérgicos y opioides. En dosis terapéuticamente relevantes no se encontró evidencia de unión de palonosetrón a estos receptores. Se postula que su alta afinidad de unión a los receptores 5HT₃, junto con su larga vida media, contribuyendo al efecto prolongado del fármaco. (13)

Potencia

Palonosetrón ha demostrado también mayor potencia que los demás antagonistas 5HT₃ en diversos modelos en animales.

En perros conscientes, palonosetrón administrado por vía intravenosa u oral fue más potente que ondasetrón i.v. u oral para inhibir la emesis inducida por:

- Cisplatino: ID₅₀ de 1.9 y 8.5 mcg/kg para palonosetrón i.v. y oral, respectivamente, comparados con 46.0 y 160.0mcg/kg para ondasetrón i.v. y oral.
- Dacarbacina: ID₅₀ de 4.1 y 9.7 mcg/kg para palonosetrón i.v. y oral, respectivamente, comparados con 80.0 y 83.0 mcg/kg para ondasetrón.
- Actinomicina D: ID₅₀ de 4.9 y 2.5 mcg/kg para palonosetrón i.v. y oral, respectivamente, comparados con 200.0 y 160.0 mcg/kg para ondasetrón.
- Mecloretamina: ID₅₀ de 4.4 y 3.0 mcg/kg, respectivamente, para palonosetrón i.v. y oral comparados con 36.0 y 280.0 mcg/kg para ondasetrón.

Metabolismo

Palonosetrón se metaboliza por múltiples rutas con aproximadamente el 50% de una dosis formando dos metabolitos primarios (N-óxido-palonosetrón y 6-5-hidroxi-palonosetrón). Ambos metabolitos tienen menos del 1% de la actividad de palonosetrón sobre los receptores 5HT₃. Palonosetrón se metaboliza por el citocromo P450, principalmente a través de la isoenzima CYP2D6, y con contribuciones menores de los sistemas CYP1A2 y CYP3A4. En dosis clínicas, palonosetrón no tiene potencial de inhibición ni inducción para algunas de estas isoenzimas. Ondasetrón parece metabolizarse mediante CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A con una contribución menor por parte de CYP1A1; granisetrón mediante la familia de enzimas CYP3A; dolasetrón mediante CYP2D6 y CYP3A, y tropisetrón principalmente mediante CYP2D6.

La participación de una isoenzima única o dominante (como en el caso de palonosetrón) reduce potencialmente el riesgo de interacción entre el agente y los fármacos administrados concomitantemente que interactúan con el sistema de citocromo P450.

Un estudio fase I investigó la farmacocinética de palonosetrón en metabolizadores lentos y extensos. Después de la administración de una dosis i.v. de 0.75 mg de palonosetrón, se mostró que no hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre los dos grupos, indicando que en dosis clínicamente relevantes, palonosetrón no tiene impacto en la actividad del citocromo, aun en aquellos sujetos que podrían tener el riesgo de consecuencias por ser metabolizadores rápidos o lentos. En estos pacientes, la dosis de palonosetrón no requiere ser ajustada. (14)

Farmacocinética

Los estudios fase I han investigado la farmacocinética y seguridad de palonosetrón intravenoso en dosis que variaron de 0.3mcg/kg a 90 mcg/kg. La exposición sistémica (ABC y C_{max}) para palonosetrón se incrementó generalmente con la dosis

creciente. Las curvas de concentración-tiempo con dosis únicas crecientes de palonosetrón demuestran la presencia de palonosetrón en sangre.

La depuración corporal total, la vida media de la eliminación y el volumen aparente de distribución promedio varían de 1.1 a 3.9 ml/min/kg, de 33.7 a 54.1 hora, y de 3.9 a 12.6 L/Kg, respectivamente. El perfil de concentración plasmática relativamente larga de palonosetrón, de aproximadamente 40 horas, podría proporcionar una ventaja clínica sobre los demás antagonistas de receptores 5HT₃.

Otras características de palonosetrón identificadas en estudios de farmacología/fase I han mostrado que:

- ⇒ La depuración corporal total no se ve afectada por el género, edad, daño hepático o renal.
- ⇒ Unión a proteínas plasmáticas es alrededor del 60%.
- ⇒ Se excreta en orina aproximadamente el 40%, sin cambios.
- ⇒ Se metaboliza aproximadamente 50% de la dosis administrada.
- ⇒ Más del 80% de una dosis intravenosa radiomarcada (10 mcg/Kg, alrededor de 0.75 mg) de palonosetrón se excreta en orina dentro de las 144 horas.

El perfil de seguridad de palonosetrón en sujetos sanos incluidos en los ensayos fase I fue adecuado: cefalea y estreñimiento fueron dos eventos adversos reportados con mayor frecuencia. El perfil de seguridad es, de hecho, similar al de otros antagonistas de receptores 5HT₃, y no se informó de otros eventos adversos no esperados. (15)

En un régimen de 3 días consecutivos.

Los pacientes programados para recibir administraciones diarias repetidas de quimioterapia pueden necesitar protección adicional para NVIQ en respuesta a estímulos reiterados. En este contexto, se han analizado la farmacocinética y la seguridad de dosificación diaria, reiterada, de varios días con palonosetrón en sujetos sanos en un estudio fase I, doble ciego, con asignación aleatoria controlado con placebo en un solo centro. 16 sujetos sanos fueron asignados al azar para recibir

una dosis diaria en bolo intravenoso de palonosetrón 0.25mg (12 sujetos) o placebo (4 sujetos) por 3 días consecutivos. Se recolectaron muestras de plasma en serie en los días 1 y 3 para la evaluación farmacocinética.

La dosificación repetida de palonosetrón produjo una mayor acumulación plasmática media del fármaco en el día 3 (ABC_{0-24} 18,200 ng-h/L) comparada con el día 1 (8,900 ng-h/L). Aun en este nivel de acumulación plasmática después de 3 días, la concentración plasmática máxima (C_{max} 2,430 ng/L) de palonosetrón fue todavía menor que la observada previamente en sujetos sanos y en pacientes oncológicos después de un solo bolo intravenoso de palonosetrón 0.75mg. (14)

Tabla 5. Farmacocinética de palonosetrón después de la administración de bolo intravenoso

	C_{max} (ng/L)	ABC_{0-24} (ng-h/l)
Día 1	1,130	8,900
Día 2	2,430	18,200

Una dosis durante tres días de palonosetrón 0.25 mg no suscitó ninguna preocupación con respecto a seguridad y fue bien tolerada. No hubo cambios clínicamente significativos en signos vitales, exámenes físicos, intervalos de ECG, o valores de laboratorio y no hubo eventos adversos serios relacionados. (15)

Interacción con dexametasona

Aunque los datos experimentales demostraron que no es probable una interacción farmacológica cuando palonosetrón se administra conjuntamente con dexametasona, se realizó una evaluación definitiva de su efecto cuando se combina *in vivo* examinando la farmacocinética de los dos agentes en un estudio abierto, con asignación aleatoria, de una sola dosis, cruzado, de 3 vías en voluntarios sanos. Se asignaron al azar 18 sujetos a 6 secuencias de tratamiento que involucraron palonosetrón 0.25mg y dexametasona 20 mg administrados solos o en combinación. Se tomaron muestras plasmáticas para la evaluación farmacocinética. No se

observaron efectos sobre los parámetros farmacocinéticos evaluados para los dos agentes cuando se utilizan en combinación. (16)

Tabla 6. Secuencias de tratamiento para sujetos sanos que reciben palonosetrón y dexametasona

1	PALO	PALO+DEXA	DEXA
2	PALO	DEXA	PALO+DEXA
3	DEXA	PALO	PALO+DEXA
4	PALO+DEXA	PALO	DEXA
5	DEXA	PALO	PALO+DEXA
6	DEXA	PALO+DEXA	PALO

Compatibilidad y estabilidad con dexametasona

Se recomienda el uso de antagonistas 5 HT₃ en combinación con dexametasona para la prevención de la NVIQ en pacientes que reciben QME y QAE. Como en la práctica clínica estándar, para premezclar estos fármacos antes de la infusión, se evaluó la estabilidad física y química de palonosetrón, cuando es mezclado con dexametasona. En particular, se evaluaron la estabilidad física y química de palonosetrón 0.25 mg mezclado con 10 a 20 mg de dexametasona (como fosfato sódico) en dextrosa al 5% o en cloruro de sodio al 0.9 % en minibolsa de cloruro de polivinilo (PVC) o con 3.3 mg de dexametasona (como fosfato sódico) en solución de dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9% en jeringas de polipropileno, almacenados a 4 °C protegidas de la luz por 14 días y a 23°C expuestos a la luz fluorescente normal de laboratorio durante 48 horas.

A lo largo de todo el periodo de estudio, se encontró que todas las muestras fueron físicamente compatibles. Las mezclas de palonosetrón y dexametasona, ya sea en minibolsa de PVC o en jeringas de polipropileno, fueron físicamente compatibles y químicamente estables por 48 horas a temperatura ambiente (20-25°C) y por 14 días a 4°C protegidas de la luz. (16)

Periodos de infusión cortos y largos

Respecto al tiempo de infusión, la práctica estándar consiste en administrar una solución intravenosa premezclada de un antagonista 5HT₃ y dexametasona durante aproximadamente 15 minutos. Palonosetrón está actualmente aprobado para administrarse como una dosis intravenosa de 0.25 mg infundida durante 30 segundos previo a la quimioterapia. Un estudio abierto fase I, en un solo centro, con asignación aleatoria, cruzado, examinó la farmacocinética y la seguridad de palonosetrón administrado como un bolo i.v. de 30 segundos o durante un periodo de infusión más largo (15min).

Doce sujetos sanos fueron asignados aleatoriamente para recibir 0.25 mg de palonosetrón en infusión de 15 minutos (n=6) o en infusión de 30 segundos (n=6) después de un período de lavado de 14 días; 11 personas completaron ambos tratamientos. Se recabaron muestras de plasma en serie para la evaluación farmacocinética antes de la administración y hasta 7 días después de la infusión.

La concentración máxima media en plasma fue previsiblemente más baja para el grupo de infusión de 15 minutos (C_{max} 919 ng/L) que para el grupo de infusión de 30 segundos (1,650 ng/L) mientras que los valores medios de ABC₀ fueron idénticos para los 2 grupos con 20,700 ng-h/L. La vida media de eliminación en plasma, la depuración corporal total y el volumen de distribución en estado estable no fueron significativamente diferentes entre las dos infusiones. Se mostró que una infusión intravenosa de 15 minutos de 0.25 mg de palonosetrón proporciona una ABC similar a la infusión de 30 segundos. (17)

Tabla 7. Concentración máxima, vida media y depuración corporal total.

Tratamiento	C _{max} (ng/L)	T _{max} (h)*	ABC ₀ (ng-h/L)	T _{1/2} (h)	CL _p (mL/min)	V _{dss} (L)
Infusión 15 min	919	0.25	20,700	37.0	214	610.6
Infusión 30 min	1,650	0.05	20,700	33.3	209	553.8

T *max(h)* : los valores son la mediana.

Palonosetrón en combinación con antagonistas de receptores NK-1

Se ha mostrado que la acción de un antagonista NK1 a un antagonista 5HT₃ incrementa el control de la NVIQ en pacientes que reciben quimioterapia emetogénica. Se realizó un estudio fase I, en un solo centro, con asignación aleatoria, cruzado, de 2 vías para evaluar el efecto de la adición de una antagonista NK1, aprepitant, sobre la farmacocinética y la seguridad de una sola dosis intravenosa de palonosetrón en sujetos sanos. (18)

Doce sujetos sanos fueron asignados aleatoriamente para recibir una sola dosis en bolo intravenoso de 0.25 mg de palonosetrón en el día 1, o 0.25 mg de palonosetrón y 125 mg de aprepitant oral en el día 1 (30 minutos antes del palonosetrón) y 80 mg en los días 2 y 3. Después de un periodo de lavado de 14 días, los sujetos recibieron el tratamiento cruzado.

Se recabaron muestras plasmáticas para la evaluación farmacocinética a lo largo de 168 horas posteriores a la administración de palonosetrón en los días 1 y 15 y se monitoreó la seguridad hasta el día 22.

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre palonosetrón utilizado solo o en combinación con aprepitant.

Los regímenes de palonosetrón solo o con aprepitant concomitante fueron seguros y bien tolerados, sin cambios clínicamente relevantes en valores de laboratorio, signos vitales o mediciones de ECG y todos los eventos adversos fueron de intensidad leve. (18)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tendrá adecuada eficacia y seguridad el uso de palonosetrón en comparación con ondansetrón, en el tratamiento de la náusea y el vómito inducido por quimioterapia en niños con cáncer?

JUSTIFICACION

A pesar de los avances en el manejo farmacológico y no farmacológico, las náuseas y el vómito siguen siendo uno de los efectos más temidos y preocupantes para el paciente y su familia. Esta toxicidad debe ser prevenida adecuadamente y, en caso de producirse emplear una metodología correcta para su evolución y tratamiento. Los antagonistas de los receptores 5HT₃ son el pilar de la terapia antiemética para pacientes que reciben quimioterapia alta y moderadamente emetogénica. Sin embargo algunos pacientes, aún con estos agentes continúan experimentando emesis aguda y en algunos casos tardía, que aparece 2 – 5 días después de la quimioterapia y representando un reto difícil, siendo por lo regular tratados con dosis repetidas de antagonistas 5HT₃ que alcanzan moderada eficacia. El control de estos síntomas aumenta considerablemente, la calidad de vida de los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica.

HIPOTESIS

Palonosetrón tiene igual eficacia y seguridad que ondansetrón en el tratamiento de la náusea y vómito inducido por quimioterapia en niños.

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia y seguridad del palonosetrón en el tratamiento de la náusea y vómito en niños con cáncer.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar factores relacionados con la intensidad de la náusea y vómito inducido por quimioterapia.

Evaluar la tasa de respuesta completa al tratamiento de la náusea en pacientes que reciben tratamiento con otros setrones.

Evaluar la tasa del control de la náusea en forma tardía.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO:

Se diseño un ensayo clínico controlado de tipo abierto en el cual el paciente fue su propio control, a quienes se les administro Clorhidrato de Palonosetrón u Ondansetrón; uno a la vez, en diferente curso de quimioterapia.

METODO:

Se incluyeron en un estudio piloto a pacientes pediátricos a quienes se les aplico quimioterapia altamente emetogénica. 30 minutos antes de la misma se les administro:

- A) Clorhidrato de Palonosetrón a dosis de .25 mg en un bolo IV dosis única semanal en infusión de 15 minutos más dexametasona 0.25 mg/kg/dosis.
- B) Ondansetrón a 5 mg/m²sc/dosis más dexametasona a 0.25mg/kg/dosis IV en bolo c 8 horas por 5 días.

Posteriormente se evaluaron los criterios de eficacia y seguridad.

CRITERIOS DE INCLUSION

- A) Paciente con diagnóstico de cáncer.
- B) Quimioterapia altamente emetogénica.
- C) Adolescentes que acepten participar en el estudio bajo consentimiento informado.
- D) Prueba de embarazo negativa para pacientes de género femenino.
- E) Biometría Hemática, Pruebas de función hepática y renal normal.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) En los que no sea posible el seguimiento completo.
- b) Uso de radioterapia.
- c) Quimioterapia levemente o mínimamente emetizante.
- d) Presencia de infecciones.
- e) Trastornos metabólicos.
- f) Metástasis.
- g) Constipación u obstrucción gastrointestinal.
- h) Medicación como antibióticos, antifúngicos, opioides.
- i) Traslado a otra unidad hospitalaria.
- j) Retraso psicomotor severo.
- k) Etapa Terminal.
- l) Patología neurológica que impida su expresión verbal.
- m) Defunción.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO

DEPENDIENTE: Eficacia.
Seguridad.

INDEPENDIENTES: Genero.
Edad.
Diagnóstico
Tipo de tratamiento.
Etapa del tratamiento.
Número de curso de la quimioterapia.
Si amerita rescates.
Respuesta completa.
Presencia de nauseas.
Presencia de vómito.
Alteraciones del gusto.
Alteraciones del olfato,.
Intensidad de la nausea por día.
Intensidad del vómito por día.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

A) VARIABLES DEPENDIENTES

EFICACIA: El paciente tuvo nausea y vómito mínimo durante los 5
Los 5 días del tratamiento.

FRACASO: El paciente presento una intensidad mayor de 3 según la
De la OMS y que además amerita rescates con otros
Medicamentos.

SEGURIDAD: Paciente que presenta reacciones adversas sistémicas
Atribuibles al medicamento.
TGO, TGP, creatinina y urea al primer y octavo día.

B) VARIABLES INDEPENDIENTES.

- ◆ Genero: Masculino o femenino.
- ◆ Edad:
- ◆ Diagnóstico:
- ◆ Tipo de tratamiento.
- ◆ Etapa del tratamiento: Inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento y recaída.
- ◆ Número de curso de la quimioterapia.
- ◆ Si amerita rescates.
- ◆ Respuesta completa
- ◆ Presencia de nauseas.
- ◆ Presencia de vómito.
- ◆ Alteraciones del gusto.
- ◆ Alteraciones del olfato,.
- ◆ Intensidad de la nausea por día.
- ◆ Intensidad del vómito por día.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que tuvieron confirmada la presencia de una tumoración sólida que se encontraban en tratamiento con terapia altamente emetogénica en el servicio de oncología pediátrica del hospital materno infantil del ISSEMYM.

Quienes cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron ser parte del estudio bajo consentimiento informado.

INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

- I. Expediente clínico.
- II. Hoja de recolección de datos.
- III. Aplicación de:
 - A) Clorhidrato de Palonosetrón a dosis de .25 mg en un bolo IV dosis única semanal en infusión de 15 minutos más dexametasona 0.25 mg/kg/dosis.
 - B) Ondansetrón a 5 mg/m²sc/dosis más dexametasona a 0.25mg/kg/dosis IV en bolo c 8 horas por 5 días.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dado que es un estudio piloto se incluyeron a 15 pacientes considerando una pérdida del 30%, durante el transcurso del estudio.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, que aceptaron el procedimiento y que no presentaban datos de proceso inflamatorio o infeccioso al momento de la administración del tratamiento con palonosetrón y ondansetrón. Se les realizó una invitación y una vez obtenida la firma de consentimiento por parte del familiar responsable del paciente, se realizó lo siguiente:

Se corroboró de forma clínica la ausencia de infección o alteración metabólica al momento de la administración de palonosetrón y ondansetrón.

30 minutos antes de la aplicación de la quimioterapia altamente emetogénica se procedió a la administración de:

A) Clorhidrato de Palonosetrón a dosis de .25 mg en un bolo IV dosis única semanal en infusión de 15 minutos más dexametasona 0.25 mg/kg/dosis.

B) Ondansetrón a 5 mg/m²sc/dosis más dexametasona a 0.25mg/kg/dosis IV en bolo c 8 horas por 5 días.

Posteriormente se evaluaron los criterios de eficacia y seguridad, se llenó la hoja de recolección de datos y se tabularon los resultados.

LIMITE DE TIEMPO

El estudio se llevó a cabo en los meses de septiembre 2009 a febrero 2010.

LIMITE DE ESPACIO

Pacientes con cancer que se encontraban en tratamiento y vigilancia en el servicio de oncología del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca, donde se realizó la aplicación de quimioterapia altamente emetogenica.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	SEPTIEM	OCTUB	NOVIEM	DICIEM	ENER	FEBRE
Recolección de información	X	X	X	x		
Elaboración del protocolo	X	X	X	x		
Registro de protocolo					x	
Captación de pacientes	X	X	X	x		
Captación de datos	X	X	X	x	x	
Análisis de datos				x	x	
Elaboración de Gráficas					x	
Presenciación de resultados					x	X

ANALISIS ESTADISTICO

Dado que se consideró como un estudio piloto, se incluyeron 15 pacientes por grupo de tratamiento, considerando una pérdida del 30%, dado que el paciente fue su propio control se consideró un mínimo de 11 pacientes. Una vez recolectados los datos se procesaron en el Software SPSS 17.0. Se estudiaron las variables que así lo ameritaron con medidas de tendencia central y de dispersión.

Para valorar la diferencia entre eficacia y variables relacionadas a seguridad se utilizó estadística no paramétrica U de Mantwitney.

CONSIDERACIONES ETICAS

Los padres como tutores legales del menor y encargados de definir lo que le sea de mayor beneficio, fueron informados del objetivo del proyecto, de su trascendencia y de sus beneficios. Se mantuvo una actitud basada en el cuidado del paciente, el respeto de la intimidad de los padres y a sus preferencias y de ante mano proporcionando una atención adecuada, garantizando su salud en la medida de lo posible, se tomaron todas las medidas oportunas para el bienestar del paciente, siendo obligación del médico aliviar las complicaciones asociadas al tratamiento, buscando aliviar el dolor y mejorar su calidad de vida. El mejor procedimiento para evitar conflictos se logró estableciendo una relación adecuada con los padres, una relación de confianza desde el respeto y la escucha hacia ellos, en la que el profesional solicito a los padres el consentimiento para las actuaciones relacionadas con el paciente. Previamente recibieron una información adecuada (suficiente y en términos accesibles), siendo responsable el medico encargado del protocolo de la información que se aportó.

Se realizó el presente estudio bajo las normas que dicta:

- El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de México (julio de 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos: Capítulo I: Art. 13, 14, 15, 117,18 y 20.
- NOM 168-SSA-I del expediente clínico.
- Declaración de Helsinki (1962) por la OMS.
- El consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.
- Juramento Hipocrático.

Contando con un diagnóstico definitivo de cáncer se les invito a los padres a autorizar el inicio del tratamiento mediante firma de consentimiento informado, cuyo formato se muestra en el anexo (pg. 51). Este proyecto de investigación se sometió a autorización por los comités de bioética y de investigación del hospital participante.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Este protocolo de estudio será realizado dentro del servicio de oncología del hospital materno infantil, de donde se nos proveyó del medicamento antiemético a utilizar.

Los gastos de papelería, computación e impresión fueron a cargo de la tesista.

RESULTADOS

Se diseñó un ensayo clínico controlado de tipo abierto en el cual el paciente fue su propio control, se incluyeron pacientes de 2 a 17 años, género indistinto con diagnóstico corroborado de cáncer (Tumor solido) en edad pediátrica, que fueron atendidos en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Materno Infantil del ISSEMYM, y que ameritaron un mínimo de 2 cursos de quimioterapia altamente emetizante, que junto con sus padres aceptaron colaborar en el estudio, durante el periodo de septiembre 2009 a febrero 2010. No se incluyeron pacientes con retraso psicomotor severo, en etapa terminal o alguna patología neurológica que haya impedido la expresión verbal, que cursen con un proceso inflamatorio, infeccioso o alteración metabólica. No incluimos los cursos durante los cuales se administraron medicamentos levemente o mínimamente emetizante. Se consignó la edad, género, diagnóstico, numero de curso de quimioterapia, potencial emetogénico de los agentes antineoplásicos administrados de acuerdo a los niveles de la NCCN en leve, moderada y severa así como el tipo de tratamiento antiemético recibido de acuerdo al esquema de medicamentos administrados con este fin, consignando el número de medicamentos necesarios para el control de estos síntomas (dexametasona, ondasetrón, tropisetron, palonosetrón, aprepitant, metoclopramida) durante los 5 primeros días del curso de quimioterapia. Se realizó además la evaluación de la severidad náusea y vómito relacionado a quimioterapia clasificándolos de 0 a 5 grados durante los primeros 5 días a partir del inicio del curso de quimioterapia. Se evaluó la presencia de complicaciones relacionadas a la náusea y vómito en cada curso estudiado. Se aplicó tanto al paciente como al padre o tutor un cuestionario por separado, en donde se explican los grados de severidad de la náusea y vómito de acuerdo a la OMS, evaluando mediante escala análoga y asignación de puntos acorde a ésta para cada ítem. Se obtuvo la puntuación total para cada dominio y la suma de éstas tanto para el cuestionario aplicado al paciente como al familiar, considerando como eficacia si el paciente tuvo náusea y vómito mínimo durante los 5 días de tratamiento, fracaso si el paciente presento una intensidad mayor de 3 según la evaluación de la severidad de la náusea y vómito de acuerdo a la OMS y que además amerito rescates con otros medicamentos, además se evaluó la seguridad al haber presencia de reacciones adversas sistémicas atribuibles al medicamento El

cuestionario fue entregado el primer día al paciente y a sus padres y recibido en la siguiente visita.

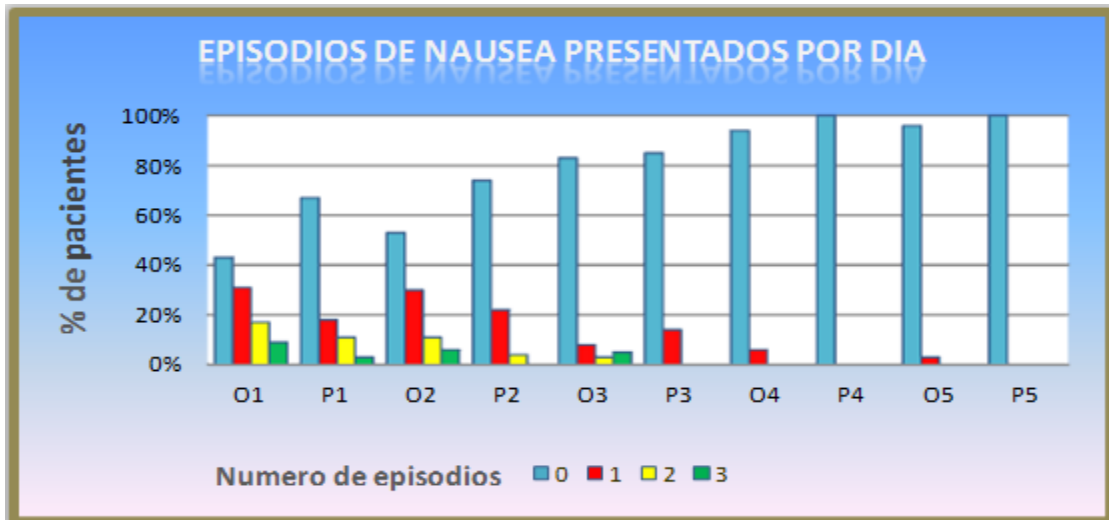
Durante el período del estudio se registraron 24 pacientes, 10 (41.6%) mujeres y 14 (58.3%) hombres, con edades entre 2 a 17 años (9.01 ± 4.42), el 51.8% de ellos mayores de 10 años, 13 con diagnóstico de base de leucemia aguda y 11 con tumor sólido, de este último 8(72.7%) hombres y 3(27.7%) mujeres, con una edad promedio de entre 2-17 años (9.6 ± 5) que en total recibieron 114 cursos de quimioterapia.

De los 114 cursos administrados, 27(23.7%) fueron con quimioterapia altamente emetizante administrado a pacientes con tumor sólido (cisplatino, dacarbazina, actinomicina-D, Ciclofosfamida) y el resto 87(76.3%) con quimioterapia moderadamente y mínimamente emetizante a pacientes con leucemia aguda (antracíclicos, citarabina, carboplatino, Ifosfamida).

Todos los pacientes con presencia de tumoración sólida recibieron tratamiento preventivo para la náusea y vómito 30 minutos antes de la quimioterapia altamente emetizante con Clorhidrato de Palonosetrón más dexametasona u Ondansetrón más dexametasona; uno a la vez, en diferente curso de quimioterapia.

De acuerdo a la severidad de la náusea según la OMS se observó que el grado de severidad no fue mayor a 2/5 en ningún paciente durante los primeros 5 días, aun presentando náusea hasta el quinto día y en relación al vómito se observó que la mayoría presentó vómito de severidad 1 a 2 durante los tres primeros días, lo cual indica un adecuado control de la náusea y del vómito en la mayoría de los pacientes.

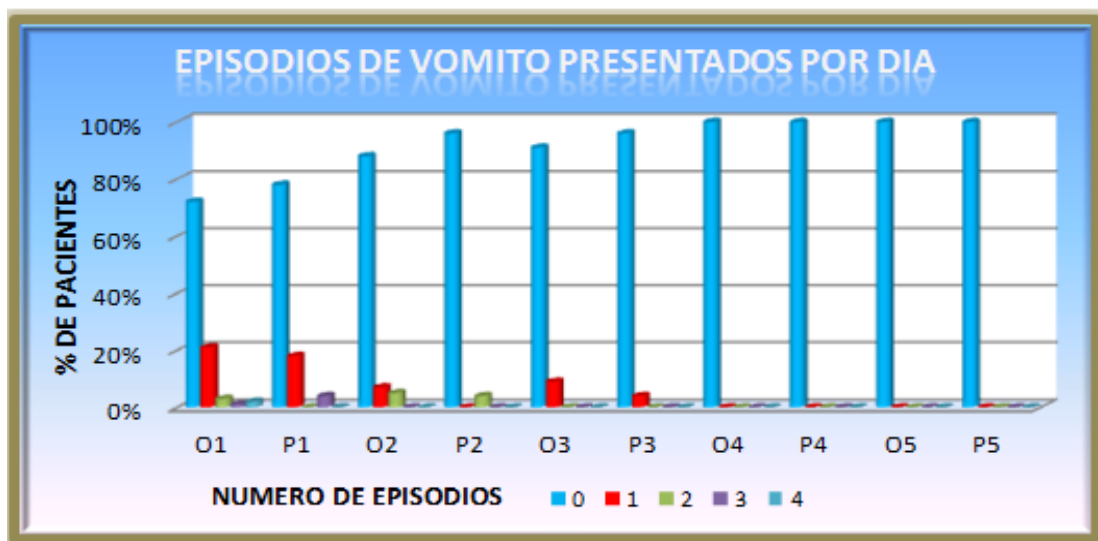
Se presentaron hasta 3 episodios de náusea y vómito durante el primer día y fueron disminuyendo paulatinamente. El número de episodios de náusea se lograron controlar al tercer día sin embargo no tuvo significancia estadística. Tabla 8.



EPISODIOS DE NAUSEA					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
P	0.213	0.181	0.368	0.203	0.328

Tabla 8. Episodios de nausea por día.

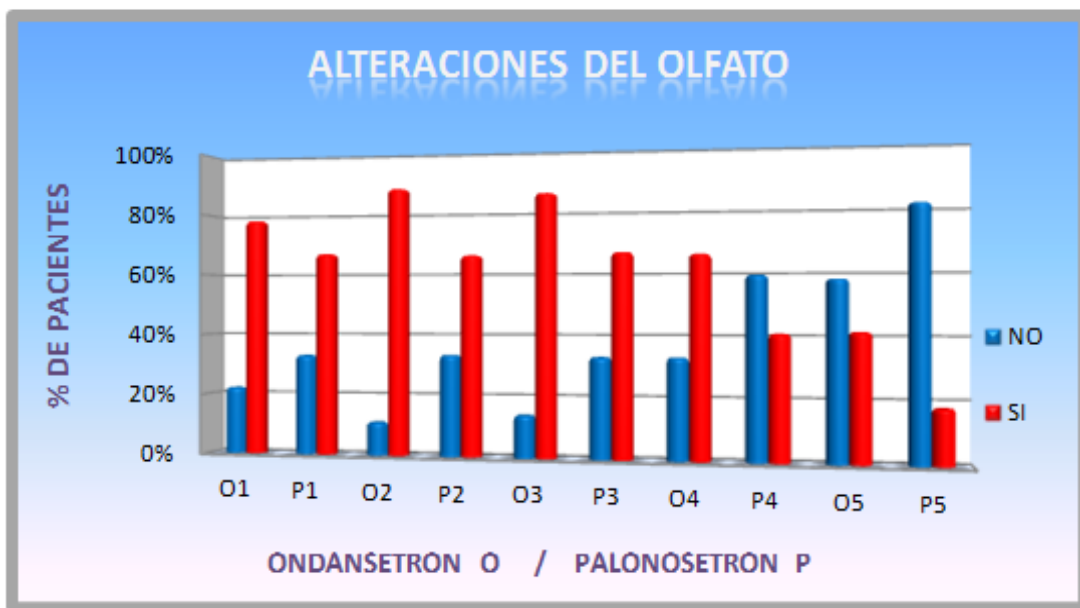
El número de episodios de vomito disminuyeron tanto con la administración de ondansetrón como con palonosetrón a partir del segundo día de tratamiento, con un máximo de 4 eventos el primer día, logrando la ausencia de episodios de vomito a partir del cuarto día tanto con ondansetrón como con palonosetrón. Tabla 9.



EPISODIOS DE VOMITO					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
<i>P</i>	0.654	0.361	0.355	-	-

Tabla 9. Número de episodios de vomito por día.

Las alteraciones del gusto estuvieron presentes durante los 5 días de tratamiento y fueron disminuyendo de forma paulatina, el primer día de tratamiento 82% de los pacientes tuvieron alteraciones del gusto, al quinto día disminuyeron a un 18.5% teniendo significancia estadística ($p=0.031$). Tabla 10.



ALTERACIONES DEL GUSTO					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
<i>P</i>	0.225	0.008*	0.022*	0.016*	0.031*

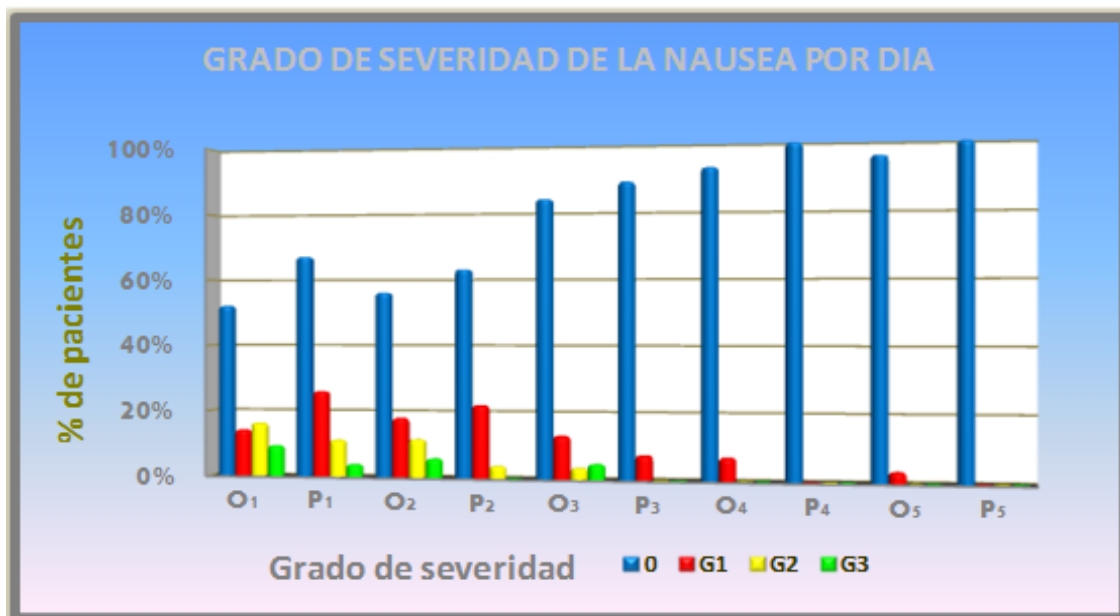
Tabla 10. Presencia de alteraciones del gusto y su control.

En cuanto a las alteraciones del olfato no hubo diferencias entre uno y otro teniendo un resultado estadísticamente no significativo. Tabla 11.

ALTERACIONES DEL OLFATO					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
<i>P</i>	0.113	0.443	0.771	0.150	0.65

Tabla 11. Alteraciones del olfato.

Con respecto a la severidad de la náusea, de los 5 días se observó cómo grado máximo 2/5, con un resultado estadísticamente significativo solo durante el primer día en el que palonosetrón tuvo mejor control sobre la severidad de la náusea. Tabla 12.



SEVERIDAD DE LA NAUSEA					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
<i>P</i>	.025*	0.211	0.638	0.161	0.328

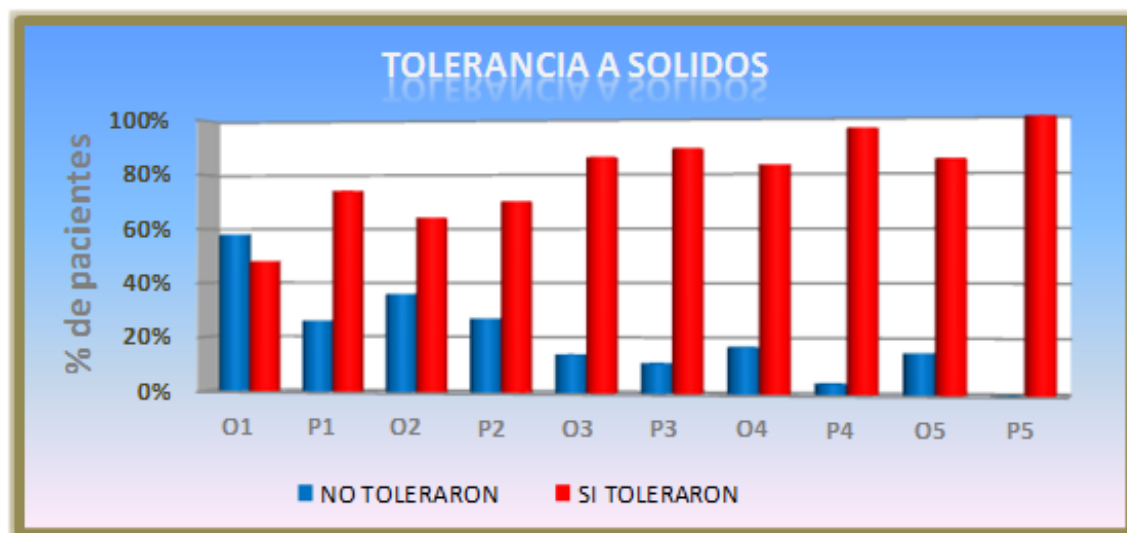
Tabla 12. Grado de severidad de la náusea.

Respecto a la severidad del vomito durante los 5 días, el grado máximo de severidad fue 2/5, el cual fue disminuyendo paulatinamente, siendo mejor con la administración de palonosetrón durante el primer día, con un resultado estadísticamente significativo ($p=0.020$). Para el cuarto y quinto día el grado de control fue igual para ambos medicamentos por lo que no hubo punto de comparación. Tabla 13.

SEVERIDAD DEL VOMITO					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
P	0.020*	0.656	0.793	-	-

Tabla 13. Grado de severidad del vomito.

Palonosetrón demostró tener una mejor tolerancia a sólidos con una relación estadísticamente significativa al primer día de tratamiento ($p=0.019$) y al quinto día ($p=0.033$).Tabla 14.



TOLERANCIA A SOLIDOS					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
P	0.019*	0.257	0.437	.011*	.033*

Tabla 14. Tolerancia a sólidos.

Mientras que la tolerancia a líquidos no presento resultados estadísticamente significativos. Tabla 15.

TOLERANCIA A LIQUIDOS					
	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5
<i>P</i>	.598	.465	.690	.207	.207

Tabla. 15. Tolerancia a líquidos.

DISCUSIÓN

La náusea y el vómito inducidos por quimioterapia son una complicación frecuente en pacientes que reciben quimioterapia con potencial emetogénico. A pesar de todos los avances en relación al control los pacientes siguen clasificando a la náusea y el vómito como uno de los efectos secundarios más graves de la quimioterapia (12). Si la náusea y el vómito leves pueden ser molestos y disminuir la calidad de vida los casos más severos van a tener consecuencias físicas serias, incluyendo deshidratación, insuficiencia renal aguda, rotura esofágica, desequilibrio electrolítico y desnutrición, entre otros que pueden ocasionar el retraso o a la suspensión de la terapia antitumoral. La primera generación de antagonistas 5-HT³ reducen significativamente estos síntomas, pero son caros y requieren administración cada 8-12h. Palonosetrón, una segunda generación de antagonistas de 5-HT³ ha demostrado mejores resultados, entre sus beneficios se incluyen la administración de una sola dosis con efectos hasta por 7 días y un costo de tratamiento menor (19). Por lo que es necesaria la prevención efectiva de la náusea y el vómito para reducir el impacto en la calidad de vida y poder realizar una terapia antineoplásica adecuada, esta prevención oportuna también va a influir en la reducción de costos en el cuidado del paciente asociados al rescate de pacientes tratados de forma ineficaz. De acuerdo a las necesidades de cada paciente se debe seleccionar un régimen antiemético óptimo con medicamentos para la prevención de la náusea y el vómito de acuerdo al potencial emetogénico del esquema antineoplásico seleccionado y en caso de ser necesario administrar más medicamentos si así lo requieren las condiciones del paciente. Los antagonistas de los receptores 5-HT, son el pilar del tratamiento antiemético para los pacientes que reciben quimioterapia alta y moderadamente emetogénica gracias al advenimiento de nuevos medicamentos que actúan en forma temprana y tardía como el palonosetrón se ha observado que la administración de una sola dosis proporciona un grado de mayor protección en la fase aguda y con un efecto prolongado durante el período tardío en comparación de otros fármacos de la misma clase, como ondansetrón y dolasetrón. Lo anterior debido a que palonosetrón tiene una vida media de 36-42 horas y tiene una mayor afinidad y selectividad al receptor de 5-HT³. En estudios con adultos se ha demostrado que el palonosetrón es a la vez más eficaz y requiere un menor número de administraciones que los antagonistas de primera generación de 5-HT³ (20). Sólo unos pocos estudios se han llevado a cabo en los niños sobre la

prevención de la náusea y vómito inducidos por la quimioterapia, los antagonistas de receptores 5-HT³ han demostrado ser más eficaces y ser menos tóxicos que la metoclopramida, fenotiazinas y cannabinoides (21). Las combinaciones de un antagonista del receptor de 5-HT³ y dexametasona mostraron un aumento de la eficacia con respecto al uso de un antagonista del receptor de 5-HT³ por sí solo. Todos los pacientes pediátricos que reciben quimioterapia de alto o moderado potencial emético deben recibir una combinación de un antagonista del receptor de 5-HT³ y dexametasona para prevenir la emesis aguda (22).

Consideramos que se logró un adecuado control de la náusea y el vómito en la mayoría de los pacientes, el número de episodios de náusea y vómito se controlaron de forma satisfactoria tanto en los paciente a quienes se administró ondansetrón como a los que se les administro palonosetrón. Las alteraciones del gusto disminuyeron significativamente con el uso de palonosetrón que aunado a la mejor tolerancia de solidos incremento la ingesta disminuyendo los episodios de deshidratación o alteraciones electrolíticas y evito la perdida ponderal. Sin embargo llama la atención que las alteraciones el olfato y la tolerancia a líquidos no tuvieron una mejoría mayor con la administración de palonosetrón. Se controló de forma favorable el grado de severidad de la náusea y el vomitó ya que fue 2/5 el máximo grado de severidad para ambos. Llama la atención la persistencia de la náusea aunque en un nivel bajo, durante los 5 días en un buen número de pacientes, pero a pesar de esto la ingesta de alimentos no fue afectada, considerando la presencia de vómito como la principal limitante. Es importante el empleo de medicamentos enfocados al mejor control de la náusea y vómito, que también van a disminuir las alteraciones del gusto y olfato logrando una mejor tolerancia a los alimentos tanto solidos como líquidos, mejorando la calidad de vida del paciente, disminuyendo los días de estancia hospitalaria y una reducción tanto de gastos familiares como hospitalarios. Palonosetrón no fue inferior frente su comparador tanto en la fase aguda como en la fase tardía de la emesis en el escenario altamente emético.

CONCLUSIONES

Es posible lograr un control adecuado de estos síntomas con un bajo número de medicamentos en la mayoría de los pacientes y ofrecer una excelente calidad de vida y menos efectos secundarios. Sin embargo aún es limitado el acceso a estos medicamentos debido al alto costo, la gran ventaja es que una sola dosis de palonosetrón con corticoesteroide concomitante fue eficaz y bien tolerado por los pacientes en la prevención de la náusea y el vómito inducido por quimioterapia altamente emetizante tanto en la fase aguda como en la fase tardía de la mayoría de los niños con tumor sólido con una intensidad y duración de eventos adversos similar al fármaco comparativo y en algunos rubros fue mejor a este, sin embargo aún faltan estudios para poder valorar su eficacia y seguridad en la población pediátrica los cuales puedan valorar a un grupo con un mayor número de pacientes.

Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios

Coordinación de servicios de salud

Hospital Materno Infantil

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Para participar en un protocolo de estudio titulado:

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALONOSETRON EN COMPARACION CON ONDANSETRON EN EL TRATAMIENTO DE LA NAUSEA Y EL VOMITO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA EN NIÑOS CON CANCER EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE	CLAVE ISSEMYM
-------------------------------------	----------------------

En plena capacidad de mis facultades como responsable del paciente:

Y bajo protesta de decir verdad, declaro que me ha sido informado y entiendo el (los) diagnóstico (s) presuncional(es) del estado de salud que presenta mi familiar, enterado de los beneficios sobre el control de la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia (tratamiento para el cáncer por medios químicos)

Uno de los posibles beneficios esperados es el determinar la eficacia y seguridad del palonosetrón en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia, además de disminuir al presencia de nauseas y vomito con la consecuente mejoría de la calidad de vida del paciente.

Siendo el pronóstico: bueno para la vida y reservado para la evolución por patología de base. Las posibles complicaciones son: _____

Me fueron explicados a mi entera satisfacción y entiendo la gravedad del padecimiento, el tratamiento, los procedimientos a realizar, las alternativas terapéuticas, los riesgos médicos, los beneficios a corto, mediano y largo plazo, las posibles complicaciones, así como el pronóstico esperado. Autorizo que mi caso sea utilizado con fines estadísticos y en cualquier nivel de aprendizaje médico, bajo las normas bioéticas establecidas.

El protocolo de investigación para tesis de titulación esta evaluado por el comité de bioética e investigación del Hospital Materno Infantil ISSEMYM

Autoriza: paciente o familiar responsable	Médico informante
Testigo	Testigo

Figura 1. Evaluación de la severidad de la náusea y vómito de acuerdo a la OMS

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Náusea	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios	Disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición; e indica la administración de líquidos vía IV <24 h	Consumo calórico oral o líquido inadecuado; líquidos administrados vía IV, alimentación por sonda, o indicada vía TPN ≥24 h	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte
Vómito	1 episodio en 24 h	2-5 episodios en 24 h; se indica la administración de líquidos administrados vía IV <24 h	≥6 episodios en 24 h; se indica la administración de líquidos vía IV, o TPN ≥24 h	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte

Adaptado del Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versión 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. (Fig 1.)

HOJA DE VACIADO

Figura 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados en cada curso de quimioterapia

Característica	No pacientes (%)
Género Masculino Femenino	
Edad Preescolar Escolar Adolescente	
Diagnóstico de base Leucemia Aguda Tumor sólido	
Etapa de tratamiento inducción a la remisión o neo adyuvante consolidación o adyuvante mantenimiento recaída	
Tipo de quimioterapia Altamente Emetizante Moderadamente Emetizante Minimamente emetizante	
No de medicamentos necesarios para el control de náusea y vómito 1-2 3-4 >4	

Figura 3. Severidad de Náusea y Vómito por día de acuerdo a la OMS (% de pacientes)

Grado	Náusea					Vómito				
	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5
0										
1										
2										
3										
4										
5										

BIBLIOGRAFIA

1. Espinosa E, Zamora P y González M. La calidad de vida en oncología. En: . «Oncología clínica. Fundamentos y patología general». McGraw-Hill-Interamericana de España. Madrid, 1992; 585-93.
2. Martinez Siso, M; Pereira, A; Moschella, Ondansetron: efficacy in the prevents of nausea and vomiting induced by chemotherapy in minors of fifteen years old with cancer 2002; 54:62.
3. Cubeddu LX: Mechanisms by which cancer chemotherapeutic drugs induce emesis. *Semin Oncol* 19 (Suppl 15): 2-13, 1992
4. R. Wittes; *Manual of Oncologic Therapeutic*, 1a edition, cap.58,pp. 356, 1992.
6. Heskth P.J., Kris MG, Grunberg SM, et. Al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1997; 103 -109.
7. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recomendaciones de uso de los antieméticos, evidencia basada en guías clínicas. *Sociedad Americana de Oncología. J. Clin. Oncol.* 1999; 271-274.
8. Dr. Rene Stefan-Hode, Dr. Armando Peña-Hernández *Terapéutica del vómito en el paciente pediátrico oncológico*, artículo de revisión, *Honduras Vol. XX-No. 2* Abril, junio 1999.
9. F. Roila M. Tonato, F. Cognetti, et al: A dou-ble-bun multicenter randomized crossover study comparyng ondansetron and ondansetron plus dexamethazone. *J. Clin Oncol:* 67-68, 1999.
10. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The Oral Neurikinin – Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting. The Aprepitant Protocol Study Group. *J Clin Oncol* 2003. 411-415.

11. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, et al.: Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 21 (22): 4105-11, 2006
12. Roila F, Hesketh PJ, Prevención de la náusea y vómito inducido por quimioterapia: Resultado del Consenso Internacional de Perugia 2004. *J. Clin. Oncol* 2006; 20-22.
13. Stoltz R, Cyong JC, Shah A. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5 hidroxitryptamine receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clini Pharmacol* 2004; 520-531.
14. Stoltz R, Parisi S, Shah and Macciocchi A. Metabolismo y excreción de Palonosetrón en voluntarios humanos sanos. *Biopharm Drug Dispos* 2004: 329-337.
15. Hunt TL, Gallagher SC, Cullen Jr MT: Evaluation of safety and pharmacokinetics of consecutive multiple day dosing of palonosetron in healthy subjects. *J Clin Pharmacology* 2005. 589-592.
16. Roila F, Grobmann M. Palonosetrón combinado con dexametasona provee seguridad y eficacia en el tratamiento de la náusea y vómito inducido por quimioterapia. *Support Care Cancer* 2006. 596-598.
17. Shah A, DeGroot T. Pharmacokinetic evaluation and safety profile of a 15 minute versus 30 second infusion of palonosetron in healthy subjects. *J Clin Pharmacology* 2006. Oct. 139-145.
18. Poli Bigelli S, Rodríguez Pereira J, Cardles AD, et al. Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting. *Cancer* 2003, 92-98.
19. Dupuis LL, Nathan PC Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy: beyond the guidelines. *Pediatr Drugs*. 2010;51-61.

20. Nadaraja S, Mamoudou AD, Thomassen H, Wehner PS, Rosthoej S, Schroeder H. Palonosetron for the prevention of nausea and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high dose methotrexate. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov; 59-62.
21. Sepúlveda-Vildósola AC, Betanzos-Cabrera Y, Lastiri GG, Rivera-Márquez H, Villasis-Keever MA, Del Ángel VW, Díaz FC, López-Aguilar E. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Arch Med Res*. 2008 Aug; 601-6.
22. Ripaldi M, Parasole R, De Simone G, D'Amico MR, Migliorati R, Zanotta G, Loffredo G, Petruzzello F, Poggi V. Palonosetron to prevent nausea and vomiting in children undergoing BMT: efficacy and safety. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Nov; 45-50.