

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL USO DE ANTIEMÉTICOS EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL
NACIONAL DE NIÑOS DR CARLOS SÁENZ HERRERA DURANTE EL
PERÍODO ENERO 2016 - ENERO2017**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del
Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. Diana Lobo Martínez

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2017**

Tabla de contenido

INVESTIGADORES	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
HOJA DE APROBACIÓN	iv
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION	v
RESUMEN	vi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
AHOPCA: Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América	xi
TABLAS, GRÁFICOS Y CUADROS.....	xiii
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACION	17
OBJETIVOS.....	18
Objetivo General.....	18
Objetivos específicos.....	18
PACIENTES Y METODOS	19
Diseño del estudio	19
Población del estudio	19
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	19
Tamaño de la muestra.....	20
Análisis de los datos	20
ASPECTOS ETICOS	20
FUENTES DE FINACIMIENTO	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	36
LIMITACIONES Y SEGOS	37
RECOMENDACIONES	38
ANEXOS.....	55
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	55
REFERENCIAS	59

INVESTIGADORES

- Investigador principal:

1. Dra. Diana Lobo Martínez

Residente Pediatría

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo electrónico: dianalm87@gmail.com

- Subinvestigadores:

1. Dra. Ana Yéssika Gamboa Chávez

Pediatra Oncóloga

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo electrónico: aygamboac@yahoo.com.mx

2. Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez

Pediatra Oncólogo

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo electrónico: carlos.samoagmail.com

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos, los cuales fueron pieza fundamental durante toda mi residencia, y sin los cuales este trabajo de graduación, culminación del proceso, no hubiera sido posible.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios y a mi familia, sin su apoyo esto no habría sido posible, a mis tutores Dra. Gamboa, Dr. Rodríguez y al servicio de Oncología en general del Hospital Nacional de Niños por abrirme las puertas y apoyarme en estos años, a mis compañeros del grupo D por sus palabras de aliento; y en general a mis compañeros residentes de tercer año quienes juntos hemos superado esta etapa de nuestras vidas.

HOJA DE APROBACIÓN

8 de diciembre del 2017

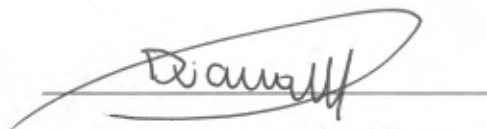
Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "**ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL USO DE ANTIEMÉTICOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR CARLOS SÁENZ HERRERA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2016 - ENERO 2017**", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el número de protocolo CEC-HNN-013-2017.

Sin otro particular, se suscribe atentamente,



Dra. Diana Lobo Martínez

Cédula: 26370703

Código Médico: 10877

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL USO DE ANTIEMÉTICOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBE QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR CARLOS SÁENZ HERRERA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2016 - ENERO2017

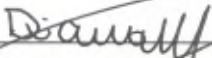
Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría



Dra. Lydiana Ávila de Benedictis
Asistente Especialista
Neumología Pediátrica
Coordinadora Posgrado Pediatría



Dra. Ana Yéssika Gamboa Chávez
Asistente especialista
en Oncología Pediátrica
Tutor académico



Dra. Diana Lobo Martínez
Autor principal

RESUMEN

Introducción

El cáncer es una enfermedad que cada vez toma mayor relevancia a nivel mundial (Ministerio de Salud, 2012, p. 118). Es uno de los más importantes problemas de Salud Pública en Costa Rica (INEC). Hay un promedio anual de 140 niños con cáncer infantil.

Dentro de los efectos secundarios del tratamiento del cáncer, los más frecuentes son la náusea y vómito (Hesketh, 2015 y Hesketh et al., 2016), los cuales suceden con la mayoría de protocolos de quimioterapia.

El desarrollo de nuevos y potentes antieméticos ha llevado a una disminución significativa en el número de pacientes que sufren de vómitos inducidos por quimioterapia.

Se distinguen 3 tipos de vómitos, entre los que están los agudos, o aquellos presentes desde los primeros minutos hasta 1 o 2 horas posterior a quimioterapia (Geiger et al., 2013), los tardíos, aquellos que ocurren luego de 24 horas posteriores a la quimioterapia; y los anticipatorios, que son aquellos que se producen previamente a la administración de la quimioterapia y clásicamente, este fenómeno se ha observado con Cisplatino (Hesketh et al., 2015, y Geiger et al., 2013).

El factor predictivo más importante para desarrollar vómitos o náuseas asociados a la quimioterapia es la emetogenicidad intrínseca de los agentes quimioterapéuticos.

Según las guías clínicas de Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) y American Society of Clinical Oncology (ASCO) de Hesketh et al.(2015) y Dupuis et al. (2013), el potencial emético, cuando no se administra la profilaxis antiemética, se puede clasificar en 4 categorías:

- alto si tiene más del 90%de riesgo de presentar vómitos.
- moderado con un 30 a 90% de riesgo.
- bajo cuando hay 10 a 30% de riesgo en los pacientes de presentar vómitos
- mínimo cuando menos del 10% de los pacientes lo presentan.

Los vómitos inducidos por quimioterapia difieren de los vómitos regulares ya que duran más, su grado de severidad es mayor y varían de tratamiento a tratamiento con mayor variabilidad en las reacciones de cada paciente (Geiger et al., 2013).

Los objetivos de la terapia antiemética como profilaxis adecuada, son la prevención completa de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia. Su uso adecuado es importante para asegurar el tratamiento óptimo y reducir las complicaciones de estos síntomas.

Las náuseas y vómitos asociados a quimioterapias son importantes por su frecuencia, pero, sobre todo, por las consecuencias que pueden producirse en el curso de los tratamientos. Varían en severidad de acuerdo al esquema utilizado y al tipo de paciente.

En el servicio de Oncología no se cuenta con una guía terapéutica específica y por esta razón, este trabajo pretende describir por primera vez el

comportamiento clínico de los pacientes. Esta información puede servir de base para demostrar si las medidas actuales son efectivas o deben ser modificadas

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo longitudinal en población pediátrica del Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el período comprendido entre Enero 2016 y Enero 2017.

El método de muestreo se realizó de manera no probabilística, según conveniencia y de manera discrecional.

La recolección de datos se realizó con ayuda de una hoja de recolección y el análisis estadístico con los programas de cómputo: Epi-Info7 y Excel.

Se realizó el análisis de datos por medio de variables, frecuencias absolutas y frecuencias porcentuales.

Se contó con la aprobación previa del Comité de Bioética en Investigación del centro médico.

Resultados

- Un total de 124 pacientes fueron inicialmente seleccionados de los cuales fueron excluidos 50 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio, con una muestra final de 74 pacientes.
- Según sexo de los pacientes, un 59.5% corresponde a sexo masculino y un 40.5% a sexo femenino.

- 58 pacientes no vomitaron (78.4%) y 16 pacientes sí lo hicieron (21.6%). De estos 16 pacientes el 62.5% fueron mujeres y el 37.5% fueron hombres.
- El potencial emético más frecuente, según el ciclo de tratamiento con quimioterapia, correspondió al potencial emético alto, seguido de potencial emético moderado.
- Los ciclos donde más pacientes presentaron vómitos fueron aquellos catalogados con potencial alto seguido de aquellos catalogados como potencial moderado.
- Se observaron vómitos agudos en 20.5% a 21.9% de los pacientes con quimioterapias catalogadas con potencial emético alto y 18.5% a un 27.3% de vómitos agudos en quimioterapias con potencial emético moderado.
- Se realizó adecuadamente la profilaxis antiemética en un 96% a 100% de los pacientes.
- La combinación de medicamentos que fue indicada con mayor frecuencia fue Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida; seguido de Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida + esteroides.
- La indicación de tratamiento antiemético se indicó, según cada uno de los ciclos, en un 96% a un 100% de los pacientes.
- Ninguno de los pacientes con quimioterapias catalogadas de mínimo riesgo, en los que no se aplicó terapia antiemética, vomitó.
- De acuerdo al diagnóstico de Neoplasia, aquellas patologías que presentaron vómitos en las primeras 24 horas fueron Rabdomyosarcoma y Linfoma de Hodgkin, Meduloblastoma, Tumor SNC, Retinoblastoma y Osteosarcoma. En

aquellos pacientes que presentaron vómitos luego de las primeras 24 horas de tratamiento se encuentra con Meduloblastoma y Tumor SNC, seguido de Retinoblastoma, Linfoma de Hodgkin, Tumor de Seno Endodérmico y Sarcoma.

- En el ciclo uno, 14 pacientes de los 16 pacientes con vómitos, presentó resolución de sus vómitos con la profilaxis implementada. En el ciclo 2 de un total de 12 pacientes con vómitos, 10 resolvieron los síntomas. En el ciclo 3 un total de 15 pacientes presentaron vómitos y, de ellos, 9 presentaron resolución de sus vómitos. En el ciclo 4, un total de 9 pacientes presentaron vómitos agudos, de los cuales 5 pacientes resolvieron los vómitos.
- En menos de 10% de los pacientes se necesitó instaurar tratamiento antiemético ante persistencia de los vómitos, en todos los ciclos.
- El momento de presencia de la mayoría de vómitos para los ciclos valorados correspondió al período de la quimioterapia.
- Los medicamentos más empleados en el tratamiento antiemético fueron Granisetron + Dimenhidrinato y Ondasentron.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT3: Receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3

AHOPCA: Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América

AIEHOP LNH 97: Protocolo para Linfoma No Hodgkin

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AVBD: Protocolo para Linfoma de Hodgkin (clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin), sulfato de bleomicina, sulfato de vinblastina y dacarbazina.)

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

HCL: Histiocitos de células de Langerhans

HNN: Hospital Nacional de Niños

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censo

IV: intravenoso

Kg: Kilogramo

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma de No Hodgkin

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

mcg: microgramo

mg: miligramo

m²: metro al cuadrado

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NIC: National Institute of Cancer

OEPA/COPDAC protocolo: OEPA corresponde a Vincristina, Etopósido,

Prednisona y Doxorubicina. COPDAC corresponde a Ciclofosfamida, Vincristina,
Prednisona y Dacarbazina

POGO: Pediatric Oncology Group of Ontario

SNC: Sistema Nervioso Central

VAC: Protocolo Vincristina, Actinomicina y Cisplatino

VIDE/VAC: VIDE corresponde a protocolo para Sarcoma de Ewing con Vincristina,
Ifosfamida, Doxorubicina y Etopósido.

VO/PO: Vía oral

VP16: Etopósido

TABLAS, GRÁFICOS Y CUADROS

Tablas	Página
Tabla 1. Riesgo respectivo de emesis aguda: clasificaciones eméticas de quimioterapéuticos	12
Tabla 2. Combinaciones de medicamentos antiemético	24
Tabla 3. Protocolos frecuentes HNN según nivel de riesgo y profilaxis antiemética recomendada	41
Gráfico 1. Esquema de tratamiento según potencial emético alto	14
Grafico 2. Esquema de tratamiento según potencial emético moderado	15
Grafico 3. Esquema de tratamiento según potencial emético bajo y mínimo	15
Cuadros	Página
Cuadro 1 Cuadro 1: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según provincia de residencia. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.	42
Cuadro 2 Cuadro 2: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según diagnóstico de neoplasia. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.	42

Cuadros	Página
Cuadro 3	43
Cuadro 3: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos que asociaron vómitos de acuerdo al diagnóstico de neoplasia. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.	
Cuadro 4	43
Cuadro 4: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según protocolo de quimioterapia. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.	
Cuadro 5	44
Cuadro 5: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y potencial emético en el servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.	
Cuadro 6	45
Cuadro 6: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según riesgo de potencial emético y la presencia de vómitos agudos Ciclo 1 y 2. Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 – Enero 2017.	

Cuadro	Página
Cuadro 7	46
Cuadro 7: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según riesgo de potencial emético y la presencia de vómitos agudos Ciclo 3 y Ciclo 4. Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 – Enero 2017.	
Cuadro 8	47
Cuadro 8: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico de acuerdo a profilaxis antiemética según ciclo. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 – Enero, 2017.	
Cuadro 9	48
Cuadro 9: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en Ciclo 1. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.	
Cuadro 10	49
Cuadro 10: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en ciclo 2. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.	

Cuadro	Página
Cuadro 11	50
<p>Cuadro 11: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en ciclo 3. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	
Cuadro 12	51
<p>Cuadro 12: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en Ciclo 4. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	
Cuadro 13	52
<p>Cuadro 13: Distribución de diagnósticos de neoplasias en paciente oncológico de acuerdo con las horas de inicio de los vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	
Cuadro 14	52
<p>Cuadro 14: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y resolución de vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	
Cuadro 15	53
<p>Cuadro 15: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y número de vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	

Cuadro	Página
Cuadro 16	53
<p>Cuadro 16: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y necesidad de cambio de tratamiento. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	
Cuadro 17	54
<p>Cuadro 17: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y modificación en tratamiento antiemético. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	
Cuadro 18	54
<p>Cuadro 18: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y momento de la quimioterapia de presencia de vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.</p>	

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que cada vez toma mayor relevancia a nivel mundial (Ministerio de Salud, 2012, p. 118). Es uno de los más importantes problemas de Salud Pública en Costa Rica (INEC). El número de casos en promedio anual de pacientes con cáncer infantil es de 140 niños. Solo el 1.5% de todos los tumores malignos que se diagnostican al año en Costa Rica, corresponden a pacientes en la edad pediátrica, con un índice de sospecha bajo y consecuentemente una dificultad en el reconocimiento y diagnóstico temprano (CCSS, 2012). Los tumores malignos son la cuarta causa de mortalidad en el niño mayor de un año, pero esta mortalidad ha disminuido considerablemente en las últimas décadas con los nuevos protocolos de quimioterapia intensiva, medidas de soporte y diagnóstico precoz. La sobrevivencia global de estos pacientes en la actualidad es alrededor del 75% (CCSS, 2012).

Dentro de los efectos secundarios del tratamiento del cáncer, los más frecuentes son la náusea y el vómito. (Hesketh *et al.*, 2015, y Hesketh *et al.*, 2016), siendo una consecuencia del uso de la mayoría de quimioterapias (Jørn Herrstedt & Per Dombernowsky, 2007).

Son una causa importante de efectos adversos como la malnutrición, anorexia, estrés, desgarros esofágicos, ansiedad, (Dewan *et al.*, 2010), deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos y complicaciones físicas, las cuales pueden prolongar las hospitalizaciones, también unido a costos económicos mayores (Aseeri *et al.*, 2012). Además, pueden conducir a ansiedad, restricciones

en la calidad de vida y afectar la adherencia al tratamiento médico (Hesketh et al., 2015, y Geiger et al., 2013).

Los vómitos inducidos por quimioterapia difieren de los vómitos regulares ya que duran más, su grado de severidad es mayor y varían de tratamiento a tratamiento con una mayor variabilidad en las reacciones de cada paciente (Geiger et al., 2013).

El desarrollo de nuevos y potentes antieméticos ha llevado a una disminución significativa en el número de los pacientes que sufren de vómitos inducidos por quimioterapia. Actualmente, la mayoría de ellos, considera las náuseas como el mayor problema (Jørn Herrstedt & Per Dombernowsky, 2007).

Se distinguen cuatro tipos de vómitos asociados a quimioterapia, entre los que están los agudos, definidos como aquellos presentes desde los primeros minutos hasta 1 o 2 horas posterior a quimioterapia (Geiger et al., 2013), los tardíos, los que ocurren luego de 24 horas posteriores a la quimioterapia; y los anticipatorios, que son aquellos vómitos que se presentan antes de iniciar la quimioterapia y se dan por una respuesta condicionada en pacientes que han desarrollado náuseas y vómitos durante ciclos previos de quimioterapia, observado como un estímulo condicional, asociados a ciclos subsecuentes de quimioterapia (Hesketh et al., 2015, y Geiger et al., 2013). Clásicamente, este fenómeno se ha observado con Cisplatino (Hesketh et al., 2015, Hesketh et al., 2016 y Dewan et al., 2010). Finalmente, los refractarios son aquellos que ocurren durante ciclos subsecuentes de tratamiento cuando la profilaxis antiemética y sus rescates han fallado en ciclos previos (Geiger et al., 2013).

Las categorías de drogas con índice terapéutico alto para manejo de vómitos agudos asociadas a la quimioterapia incluyen a los antagonistas de receptores 5-HT₃, los antagonistas de receptores de neurokinin-1 y corticoesteroides (Hesketh et al., 2016).

Clasificación de los fármacos

La mayoría de los fármacos con actividad antiemética probada se clasifican en uno de los siguientes grupos (Navari, 2017):

Antagonista de los receptores de Dopamina

Los receptores de dopamina se encuentran en la zona de trigger de neuroreceptores, siendo esta el área principal de actividad de los antagonistas dopaminérgicos, tales como las fenotiazinas y las butirofenonas (droperidol, haloperidol). Sin embargo, un bloqueo alto de los receptores dopaminérgicos tiene como resultado reacciones extrapiramidales, desorientación y sedación, lo que limita su uso clínico. (Navari, 2017)

Una revisión reciente de la seguridad de la proclorperazina en la población pediátrica reportó reacciones extrapiramidales y sedación como los más comunes efectos adversos y raramente se reportaron casos fatales o que pusieran en riesgo la vida. No se recomienda actualmente como profilaxis antiemética. (Navari, 2017)

Antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃:

Los receptores de serotonina 5-HT₃ pueden hallarse en el tracto gastrointestinal y en sistema nervioso central, y actúa a través de nervio esplácnico y nervio vago. La introducción de los antagonistas de los receptores de

5-HT₃ en la prevención de los vómitos asociados a la quimioterapia ha resultado en una mejora en el tratamiento de soporte. Las guías de tratamiento para la prevención de los vómitos agudos en quimioterapia en la población pediátrica recomendada por varios grupos internacionales, sugieren el uso de estos fármacos (Navari, 2017).

Antagonistas de los receptores 5- HT₃ de primera generación:

A nivel pediátrico se recomiendan agentes específicos. La eficacia y toxicidad de los fármacos de primera generación (dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón) han mostrado ser equivalentes en varios estudios al ser utilizados en dosis recomendadas. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea leve, constipación, leve diarrea y mareos (Navari, 2017).

Los agentes recomendados para uso pediátrico son el granisetrón, ondansetrón y tropisetrón. Una revisión de Cochrane del 2016 que evaluó diferentes antieméticos en los pacientes pediátricos, apoya la eficacia de estos antagonistas en los pacientes que reciben quimioterapia e indican que el granisetrón puede ser más efectivo que el ondansetrón. Dolasetrón no se recomienda por efectos adversos cardiovasculares (Navari, 2017).

Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) recomienda en niños con tratamientos de alto, moderado y bajo riesgo emético una dosis de 40 mcg/kg/dosis IV diario. Además, en regímenes de moderado y bajo riesgo emético, recomiendan una dosis de 40 mcg/Kg/dosis VO cada 12 horas (Dupuis *et al.* 2013).

En 2012, la FDA emitió una restricción en la dosis intravenosa de ondansetrón debido a prolongación del intervalo QT, y recomendó regímenes intravenosos de menor dosis a 0.15 mg/Kg cada 4 horas para profilaxis antiemética, y no debe exceder 16 mg (Navari, 2017).

Para el ondansetrón, POGO recomienda una dosis de 0.15mg/kg/dosis IV o VO previo a la quimioterapia y luego cada 8 horas en tratamientos con alto riesgo emético. En regímenes con riesgo moderado se recomienda 0.15mg/kg/dosis; con un máximo 8mg/dosis IV o VO previo a la quimioterapia y luego cada 12 horas. En riesgo bajo se recomienda una dosis de 0.3mg/kg/dosis, con un máximo de 16mg/dosis IV o VO previo a la quimioterapia (Dupuis *et al.* 2013).

No se recomienda electrocardiograma ni valoración previa de electrolitos previo a su uso en pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares conocidos (Navari, 2017).

Antagonista de los receptores 5-HT₃ de segunda generación:

Corresponde al palonosetrón, con actividad antiemética a nivel central y gastrointestinal. Este activa los receptores y causa prolongación de la inhibición de su función. Es eficaz en manejo de vómitos diferidos. Se ha estudiado en niños que reciben quimioterapia de riesgo emético alto o moderado y la dosis mayor de palonosetrón no fue inferior al ondansetrón en la respuesta clínica completa a las 24 horas de administrada y fue potencialmente superior al ondansetrón de las 0 a las 120 horas. Una revisión Cochrane del año 2016 demostró que el palonosetrón

puede ser más efectivo que el ondansetrón en niños que reciben quimioterapia. Su seguridad y tolerabilidad se ha documentado en niños. El efecto adverso más frecuente encontrado fue la cefalea (Navari, 2017).

Tanto la Multinational Association of Supportive Care in Cancer del 2016 (MASCC), la European Society of Medical Oncology (ESMO) y ASCO recomiendan en sus guías antieméticas los antagonistas de los receptores de 5-HT₃, especialmente el ondansetrón y granisetron, en la prevención de vómitos agudos asociados a quimioterapia en niños (Navari, 2017).

Antagonistas de los receptores de dopamina-serotonina

La metoclopramida tiene propiedades antieméticas tanto en bajas dosis como antagonista dopaminérgico y a dosis mayores, como antagonista serotoninérgico. Ha sido utilizado como agente preventivo en los vómitos agudos asociados a quimioterapia en población pediátrica (Navari, 2017).

En el año 2013, la Agencia de Medicina Europea emitió restricciones en su uso por el riesgo de desórdenes extra piramidales (movimientos involuntarios como espasmos musculares y discinecia tardía) que se presentaban a mayores dosis o con tratamientos a largo plazo. Se recomendó restringir su uso a un máximo de 5 días y una dosis máxima en adultos de 10 mg tres veces al día. Además, que se evitara su uso en niños menores de 1 año y utilizarlo con precaución en niños menores de 5 años por no más de 5 días (Navari, 2017).

Lau Monn Lin et al, reportaron como toxicidad más común lo síntomas de

extrapiramidalismo, diarrea y sedación. Efectos adversos que pusieran en riesgo la vida o de duración prolongada se reportaron raramente (Navari, 2017).

POGO recomienda en niños con tratamiento con riesgo emético moderado una dosis de 1 mg/Kg/dosis IV previo al tratamiento y luego 0.0375mg/kg/dosis PO cada 6 horas (Dupuis *et al.* 2013).

Se recomienda su uso en niños que no pueden recibir corticoesteroides.

Antagonista de los receptores de Neurokinina (NK) 1:

Neuronas aferentes vagales inervan el núcleo del tracto solitario que envía impulsos al VC que contiene sustancia P, la cual inhibe la unión a los receptores de NK 1 del nervio vago abdominal, de tracto solitario y del área postrema e induce vómitos. Emesis que ocurre luego de Cisplatino, apomorfina y la radioterapia se puede prevenir con los agentes que bloquean estos receptores (Navari, 2017).

Aprepitant:

Es un antagonista receptor de NK₁ que bloquea el efecto emético de la sustancia P. Es un inhibidor moderado del citocromo P450 (CYP)-3A4 y débil de CYP1A2, 2C8, 2C9 y 2E1, que puede resultar en aclaramiento disminuido de ciertas drogas quimioterapéuticas usadas en protocolos tanto de adultos como niños. Por esta razón, ciertos protocolos no recomiendan su uso (Navari, 2017).

Se ha valorado su adicción a los antagonistas de receptores 5-HT₃ en dos estudios, con adecuada respuesta, sin vómitos ni el uso de medicación de rescate

en periodo agudo de 24 horas en los pacientes que recibieron aprepitant. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a los antieméticos. Estos estudios apoyan la evidencia que recomienda recientemente el uso de aprepitant en conjunto con los antagonistas de receptores 5-HT₃ y dexametasona en la prevención de los vómitos agudos asociados a la quimioterapia en niños que reciben esquemas únicos o múltiples de fármacos de alto riesgo emético. La FDA aprobó en el 2015 el uso de las capsulas de aprepitant en niños de 12 a 17 años y niños menores de 12 años con peso de 30 Kg; y el 21 de diciembre del 2015 aprobó su uso en suspensión oral en niños mayores de 6 meses (Navari, 2017).

Pacientes pediátricos que reciben quimioterapia de alto riesgo emético que no puedan recibir aprepitant deben recibir un antagonista del receptor de 5-HT₃ y dexametasona (Navari, 2017).

Fosaprepitan, es una pro droga del aprepitant, que, al administrarse de manera intravenosa, se convierte en aprepitant a los 30 minutos. Tiene escasa información sobre su uso en niños (Navari, 2017).

Netupitant: es un antagonista receptor de NK₁ nuevo con alto grado y larga duración de unión al receptor al ser administrado vía oral, que impresiona ser bien tolerado. Su vida media (90 horas) es mayor que el aprepitant (9-13 horas). NEPA es una combinación de netupitant 300 mg y palonosetrón 0.5 mg, que ha demostrado ser útil en vómitos diferidos asociados a quimioterapia, con pocos efectos secundarios. Ninguno tiene evidencia en niños (Navari, 2017).

Dexametasona

La dexametasona, un corticoesteroide, combinada con un antagonista de los receptores de 5-HT₃ mejora el control de los vómitos agudos asociados a quimioterapia tanto en niños como en adultos y se ha utilizado como agente único o en combinación con antagonista receptor NK1 en el manejo de vómitos diferidos en adultos (Navari, 2017).

Phillips et al, reportó que la adición de dexametasona a la profilaxis antiemética mejoraba el control de los vómitos (Navari, 2017).

POGO recomienda en sus guías del 2013 en niños recibiendo quimioterapia de alto riesgo emético a una dosis de 6mg/m²/dosis IV/PO cada 6 horas. Además, en niños que reciben tratamiento con riesgo moderado recomiendan en niños con <0.6m²: 2mg/dosis IV/PO cada 12 horas o si >0.6m²: 4mg/dosis IV o PO cada 12 horas (Dupuis *et al.* 2013).

En protocolos que sugieran evitar el uso de la dexametasona, se debería considerar el uso de Aprepitant combinado a un antagonista de los receptores de 5-HT₃. Debe recordarse que el uso de Aprepitant sin dexametasona puede resultar en una disminución en la prevención de los vómitos agudos asociados a quimioterapia (Navari, 2017).

Si se utiliza con Aprepitant, debe reducirse a la mitad la dosis de la dexametasona (Dupuis *et al.* 2013).

Olanzapina:

Es un agente antipsicótico atípico de la familia de las tienobenzodiazepinas indicado en el tratamiento de desórdenes psicóticos. Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de múltiples receptores de neurotransmisores (receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos). Tiene pocas interacciones medicamentosas. Efectos secundarios comunes y de poca duración son sedación, ganancia de peso y la asociación con aparición de diabetes mellitus. En niños menores de 13 años, estos eventos fueron de poco significado clínico. Su uso en niños es limitado a pacientes con pobre control de vómitos agudos asociados a la quimioterapia (Navari, 2017).

Las guías recientes han sugerido el uso de la olanzapina en niños para el tratamiento de los vómitos agudos por medicamentos de alto riesgo emético, a pesar de una correcta terapia antiemética (Navari, 2017).

Vómitos agudos asociados a quimioterapia

Los factores predictivos para la presencia de vómitos agudos asociados a quimioterapia, son factores ya identificados que describen la posibilidad de desarrollar vómitos o náuseas asociados a quimioterapia en un paciente (Hesketh et al., 2015). El factor predictivo más importante es la emetogenicidad intrínseca de los agentes quimioterapéuticos y su modo de administración (NCI).

Además, del potencial emetógeno del fármaco específico, se debe valorar la dosis utilizada, el plan de tratamiento y el modo de combinación de los fármacos de quimioterapia (NCI).

Entre los factores asociados al paciente para presentar vómitos asociado a quimioterapia se encuentran (NCI):

- Incidencia y gravedad de los vómitos con ciclo de quimioterapia previo. Los pacientes con control precario de estos en ciclos anteriores probablemente sufrirán más vómitos en ciclos posteriores
- Sexo femenino
- Edad (especialmente en menores de 50 años),
- Metabolizadores rápidos de ciertos receptores antagonistas de 5-HT₃.
- Pacientes con vómitos agudos que tienen más riesgo de presentar vómitos tardíos
- Antecedente de consumo crónico de bebidas alcohólicas

Los vómitos anticipatorios se ven en pacientes que han presentado pobre control de vómitos agudos o tardíos con quimioterapia previa (Hesketh et al., 2015, y Dewan et al., 2010).

Existen cuatro grupos de riesgo de acuerdo a la probabilidad de que un agente produzca vómitos en el paciente cuando no se administra profilaxis antiemética (Hesketh et al., 2015) y (Dupuis et al., 2013).

- Riesgo mínimo: estos fármacos causan vómitos en menos de un 10% de los pacientes.
- Riesgo bajo: se presentan vómitos en un 10 a 30% de los pacientes.

- Riesgo moderado: se presentan vómitos en un 30 a 90% de los pacientes con estos fármacos.
- Riesgo alto: más de un 90% de los pacientes presentan vómitos con estos medicamentos.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) formuló un sistema de calificación de los fármacos quimioterapéuticos y su respectivo riesgo de producir emésis aguda y diferida. (ver tabla 1)

Tabla 1. Riesgo respectivo de emésis aguda: clasificaciones eméticas de quimioterapéuticos	
Riesgo alto	Cisplatino dosis moderadas a altas Ciclofosfamida (dosis elevadas >1500 mg/m ²) Dacarbazina Adriamicina (altas dosis) Dactinomicina Ifosfamida (dosis altas) Combinación de Ciclofosfamida con Adriamicina Carmustatina
Riesgo moderado	Carboplatino Ciclofosfamida (menos de 1500 mg/m ²) Daunorrubicina Dactinomicina Doxorrubicina (Adriamicina) Citarabina (dosis altas) Ifosfamida Busulfan Irinotecán Metrotexate a dosis altas
Riesgo bajo	Mitoxantrone Mitomicina Topotecán Etopósido (VP16) Metotrexate Citarabina dosis bajas Doxorubicina 5- fluorouracilo Interferón alfa
Riesgo mínimo	Bleomicina Citarabina (dosis muy bajas) Metrotexate (dosis muy bajas) Vinblastina Vincristina Asparginasa Rituximab

Fuente: American Society of Clinical Oncology/American Cancer Society

De acuerdo a las guías del National Cancer Institute, un control óptimo de las náuseas agudas asociadas a quimioterapia, se definen como la ausencia de vómitos o náuseas, el no uso de agentes antieméticos diferentes a aquellos dados como profilaxis antiemética, y así como la ausencia de cambios relacionado con las náuseas, el apetito o la alimentación del niño. (NCI)

El objetivo de la terapia antiemética es la prevención completa de los vómitos inducidos por quimioterapia. Su uso adecuado es importante para asegurar un tratamiento óptimo y reducir las complicaciones de estos síntomas (Aseeri et al., 2012).

En las guías actuales, se recomienda para la elección del tratamiento previo antiemético a la quimioterapia de los vómitos inducidos por esta, así como su dosificación, según el potencial emetógeno de lo(s) fármaco(s) quimioterapéutico(s) seleccionado(s). (NCI)

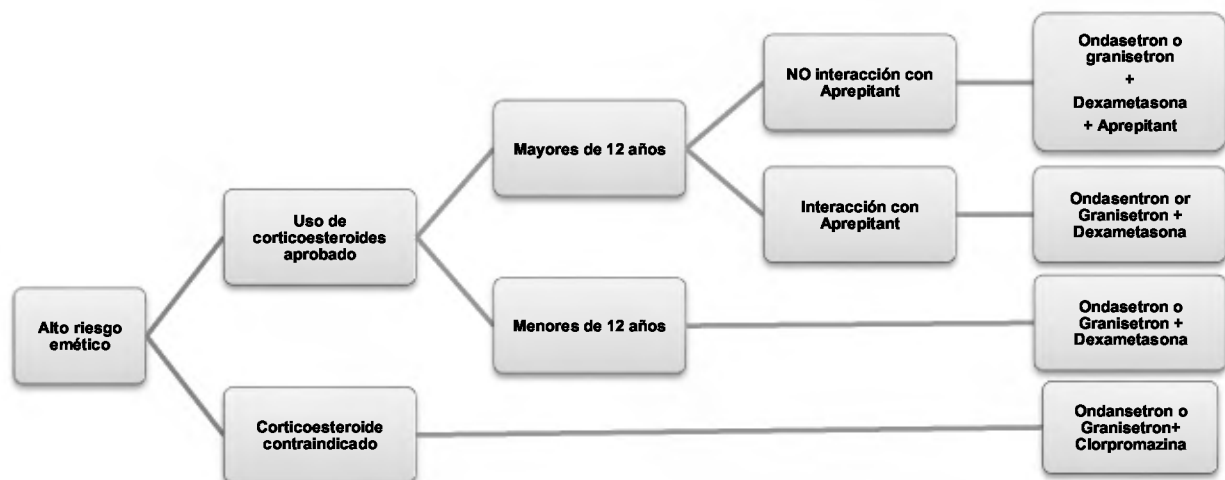
Para los pacientes sometidos a regímenes con alto potencial emetógeno, se recomienda que los niños de 12 años o mayores que reciben antineoplásicos de riesgo emético alto y que no tienen interacciones con aprepitant o no se sospechan estas interacciones, reciban aprepitant con un antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona. Los niños que no puedan recibir dexametasona, deben recibir un antagonista del receptor 5-HT₃ y aprepitant. Los niños que no puedan recibir aprepitant, deben recibir un antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona (Dupuis et al. 2013 y NCI).

Dada la variación en la farmacocinética en niños, dosis mayores, de acuerdo al peso del niño, de los antagonistas de 5-HT₃ que aquellas usadas en adultos, puede requerirse para protección antiemética (NCI).

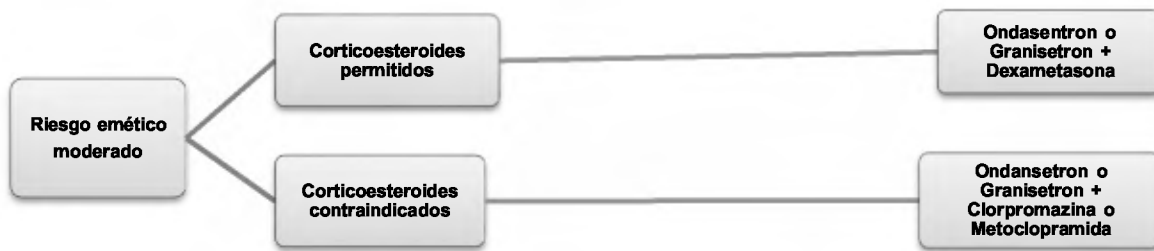
Para los pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetógena, deben recibir ondansetrón, granisetron o palonosetrón y dexametasona. Los niños que no puedan recibir dexametasona, deben recibir un antagonista del receptor 5-HT₃ y aprepitant. (Dupuis *et al.* 2013 y NCI)

Los pacientes que reciben la combinación de una antraciclina y ciclofosfamida, y ciertos pacientes que reciben otros fármacos de riesgo emético moderado, como cisplatino (<50 mg/m²) o doxorubicina, también pueden recibir aprepitant. Después de la quimioterapia, se recomienda un antagonista del receptor 5-HT₃, dexametasona o ambos para prevenir la emesis diferida. (NCI)

Para los regímenes con potencial emetógeno bajo, se recomienda un antagonista del receptor 5-HT₃. Para los regímenes, con riesgo emetógeno mínimo, no se recomienda profilaxis. (Dupuis *et al.* 2013 y NCI)



Profilaxis para alto riesgo emético. Fuente: Dupuis et al. 2013



Profilaxis para moderado riesgo emético. Fuente: Dupuis et al. 2013



Profilaxis para bajo y mínimo riesgo emético. Fuente: Dupuis et al. 2013

Las guías de ASCO del 2011, recomiendan en el manejo de los vómitos agudos que se presentan a pesar la correcta profilaxis antiemética, reevaluar el riesgo emético, el estado de la enfermedad, las comorbilidades del paciente y las medicaciones; se debe valorar si el régimen es el más recomendado para el riesgo emético del paciente. (ASCO, 2011).

En el tratamiento de los vómitos asociados a quimioterapia a pesar de una correcta profilaxis antiemética para quimioterapia de alto riesgo emético, las guías internacionales sugieren que se debería considerar la olanzapina en adición a la profilaxis ya implementada (antagonista de receptores 5-HT₃, dexametasona, y aprepitant). En niños que no puede recibir olanzapina, se sugiere el uso de metoclopramida, considerando los riesgos y beneficios, y la co-administración de profilaxis para prevenir los síntomas extrapiramidales. (Dupuis *et al.* 2013).

Para niños que estén recibiendo profilaxis para mínimo, bajo o moderado riesgo emético, se debería considerar escalar la profilaxis al siguiente nivel de riesgo emético. (Dupuis *et al.* 2013).

Las náuseas y vómitos asociados a quimioterapias son importantes por su frecuencia, pero, sobre todo, por las consecuencias que pueden producirse en el curso de los tratamientos. Varían en severidad de acuerdo al esquema utilizado y al tipo de paciente.

En el servicio de Oncología no se cuenta con una guía terapéutica específica y por esta razón, este trabajo pretende describir por primera vez el comportamiento clínico de los pacientes. Esta información puede servir de base para demostrar si las medidas actuales son efectivas o deben ser modificadas.

JUSTIFICACION

Según lo previamente revisado, a pesar de la alta frecuencia de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, su frecuencia, caracterización y su duración en Costa Rica, son desconocidas. No se han estudiado, hasta la fecha, la efectividad de las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas en el servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños. Actualmente, aún no existe un estudio sobre fármacos, en la población oncológica pediátrica a nivel nacional, en lo que se refiere al tema de interés.

OBJETIVOS

Objetivo General

- a. Caracterizar clínica y epidemiológicamente los vómitos agudos asociados a la quimioterapia y el uso de antieméticos, en los pacientes pediátricos de reciente diagnóstico durante su primer año de tratamiento, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, durante el período de Enero 2016 a Enero 2017.

Objetivos específicos

- b. Definir la frecuencia de los vómitos agudos en los pacientes de diagnóstico reciente durante su primer año de tratamiento con quimioterapia.
- c. Identificar las características epidemiológicas de mayor relevancia de los pacientes con náuseas y vómitos agudos.
- d. Caracterizar los vómitos agudos presentados por los pacientes durante su primer año de tratamiento.
- e. Identificar la duración de los vómitos durante los diferentes ciclos de quimioterapia
- f. Comparar la frecuencia con la que se presentan los vómitos agudos entre los diferentes protocolos según el potencial emético aplicado a los pacientes.
- g. Identificar qué potencial emético se asocia a mayor presencia de vómitos en los pacientes.
- h. Distinguir qué estrategias de profilaxis antiemética utilizadas lograron disminuir la frecuencia de los vómitos agudos de forma más efectiva.
- i. Establecer qué esquema terapéutico antiemético es más efectivo para el tratamiento de los vómitos agudos.

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio

El estudio es Observacional Retrospectivo Longitudinal.

Población del estudio

Población pediátrica oncológica del HNN.

Criterios de inclusión

1. Rango de edad: de los 0 a los 13 años.
2. Género: Masculino y Femenino.
3. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: población pediátrica oncológica
4. Diagnóstico de neoplasia de reciente diagnóstico que iniciará tratamiento con quimioterapia en el HNN.

Criterios de exclusión

5. Pacientes mayores de 13 años.
6. Pacientes con diagnóstico oncológico ya conocido previamente.
7. Pacientes que ya se encontraban en tratamiento con quimioterapia.
8. Pacientes que presenten progresión o recaída que ameriten cambio de esquema de quimioterapia de primera línea.
9. Pacientes con patología aguda que produzca vómitos (gastroenteritis, virosis).
10. Pacientes que hayan abandonado tratamiento.

Tamaño de la muestra

Se revisó un total de 124 expedientes, de los cuales se lograron evaluar 74 pacientes según los criterios de inclusión.

Análisis de los datos

Se utilizó una hoja de recolección de datos y se realizó un análisis estadístico con los programas de cómputo: Epi – info 7 y Excel.

El método de muestreo se realizó de manera no probabilística, según conveniencia y de manera discrecional

Se realizó el análisis de datos por medio de variables, frecuencias absolutas y frecuencias porcentuales.

ASPECTOS ETICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el número de protocolo CEC-HNN-013-2017.

Los investigadores respetaron el principio de autonomía según las normas nacionales e internacionales. Se realizó la recolección de los datos con una hoja de recolección de datos prediseñada sin identificación del paciente. Se respetó el anonimato y se asignó un código para cada paciente incluido.

El principio de justicia se preservó, al incluir por igual, a todo paciente que cumplió con los criterios de inclusión.

Los datos recolectados y su análisis vienen a brindar información específica al servicio de Oncología del HNN, sobre las características clínicas y

epidemiológicas de los vómitos y náuseas agudas que presentan los pacientes oncológicos pediátricos tratados con diferentes protocolos, pudiendo así identificar los protocolos que tienen mayor riesgo emetogénico y aquellas combinaciones de medicamentos profilácticos con mejor resultado. Esto podría evitar en la medida de lo posible, en el futuro efectos secundarios innecesarios.

Se respetó el principio de no maleficencia en cuanto que este estudio fue supervisado por personal con amplia experiencia en el campo de la Oncología Pediátrica, interesados en conseguir información de utilidad clínica para mejorar las intervenciones terapéuticas en el manejo de los pacientes en el futuro.

El riesgo es menor al mínimo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no representó gastos extras para la Caja Costarricense del Seguro Social, ni se utilizaron medios de financiamiento externos. El trabajo consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería, tinta, impresión y encuadernamiento fueron cubiertos en su totalidad por el investigador principal.

RESULTADOS

Un total de 124 pacientes fueron inicialmente seleccionados de los cuales fueron excluidos 50 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio. Los 74 pacientes restantes evaluados evidenciaron una distribución según sexo de 59.46%(44/74) para el sexo masculino y de 40.54%(30/74) para el sexo femenino.

Se identificó que de esta población 58 pacientes no vomitaron (78.4%) y 16 pacientes si lo hicieron (21.6%). De estos 16 pacientes el 62.5% (10) fueron mujeres y el 37.5% (6) fueron hombres.

La distribución de los casos según provincia de residencia evidenció que la provincia con mayor porcentaje de casos fue San José en el 32.43%(24/74), seguido de la provincia de Cartago en el 18.92%(14/74) y la provincia de Heredia en el 16.22%(12/74) (Ver Cuadro 1).

Los diagnósticos de neoplasias más frecuentes en los pacientes, correspondieron al Tumor de Wilms y al Linfoma de Hodgkin en el 12.2% (9/74); y posteriormente el Retinoblastoma, Linfoma no Hodgkin y el Neuroblastoma en el 10.8%. (Ver Cuadro 2)

De acuerdo a la distribución de pacientes que presentaron vómitos, los diagnósticos más frecuentes encontrados en los pacientes fueron el Linfoma de Hodgkin y Meduloblastoma (18.8%), seguido por Retinoblastoma, Rbdomiosarcoma y Tumor SNC con 12.5% cada uno. (ver Cuadro 3)

La distribución de los pacientes según el protocolo de quimioterapia indicado evidenció dentro de los más frecuentes, en primer lugar el protocolo Centroamericano para Tumor Wilms en el 12.2%, en segundo lugar tanto para

Retinoblastoma como para Neuroblastoma en el 10.8%. Posteriormente, se encuentran Meduloblastoma, LH de bajo riesgo, LNH y Rbdomiosarcoma en un 8.1% (ver Cuadro 4).

Al evaluar el potencial emético según ciclo de tratamiento con quimioterapia se evidenció que el potencial emético de riesgo alto se presentó en un 52.7% para el ciclo 1 y 55.4% para el ciclo 2. El riesgo emético moderado en el 33.7% y 28.3% de estos ciclos. El ciclo 3 presentó un potencial emético alto de 51.3% y moderado de 37.8%. El ciclo 4 evidenció un potencial emético alto de 47.2% y de 39.1% para el potencial moderado. (ver Cuadro 5).

Se comprobó que en todos los ciclos valorados, los vómitos fueron más frecuentes con los fármacos catalogados como de alto potencial emético en un 20 a 21%. Aquellos con riesgo emético moderado causaron vómitos con una frecuencia de un 18% a un 27%. En riesgo catalogado como bajo, los pacientes presentaron vómitos agudos en el primer ciclo en 2 pacientes de 4 totales. El segundo y tercer ciclo solamente en 1 paciente de 4 totales. En el cuarto ciclo solo 2 de 5 pacientes vomitaron. En el potencial de riesgo catalogado como mínimo, prácticamente, ningún paciente presentó vómitos, logrando documentar solo un evento en el 2do ciclo (ver Cuadro 6 y Cuadro 7).

La indicación de tratamiento antiemético se indicó según cada uno de los ciclos, en el 96.0% de los casos durante el ciclo 1 (71/74). Durante el ciclo 2 en casi su totalidad se indicó la profilaxis, completando un 98.6% (73/74). En el ciclo tres y cuatro se valoraron 72 pacientes, con un 100% de profilaxis antiemética. Los pacientes faltantes del ciclo tres y cuatro no completaron los ciclos correspondientes.

Para efectos de compresión de los resultados siguientes se agrupan las siguientes combinaciones de medicamentos antieméticos utilizados en el manejo de acuerdo a la tabla 2.

Tabla 2. Combinaciones de medicamentos antieméticos

Esquema	Tratamiento antiemético
Esquema 1	Granisetron+ Dexametasona + Dimenhidrinato + Metoclopramida
Esquema 2	Granisetron+ Dimenhidrinato + Metoclopramida
Esquema 3	Granisetron + Metoclopramida + Dexametasona
Esquema 4	Granisetron + Dimenhidrinato + Dexametasona
Esquema 5	Dexametasona + Dimenhidrinato
Esquema 6	Granisetron+ Metoclopramida
Esquema 7	Granisetron+ Dimenhidrinato
Esquema 8	Granisetron + Dexametasona
Esquema 9	Granisetron
Esquema 10	Ondansetrón
Esquema 11	Metoclopramida

Fuente: Hoja de recolección de datos

De acuerdo a la profilaxis antiemética indicada para cada uno de los ciclos se observó que para el primer ciclo la combinación de medicamentos con mayor frecuencia de indicación fue Granisetron+ dimenhidrinato + metoclopramida en el 29.7% y en el 24.3% para la indicación de Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida + corticoesteroides.

El segundo ciclo evidenció que la combinación más frecuente fue Granisetron+ dimenhidrinato + metoclopramida en el 25.7%de los casos y Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida +esteroides en el 21.6%.

La indicación más frecuente para el tercer ciclo fue Granisetron+ dimenhidrinato + metoclopramida en el 27.0% y Granisetron + dimenhidrinato en el 24.3%.

Para el cuarto ciclo las indicaciones más frecuentes fueron Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida + esteroides y Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida en el 29.7% y 25.7%, respectivamente (ver Cuadro 8).

Para el medicamento antiemético o combinación de medicamentos profilácticos indicado según el potencial emético del ciclo 1, se evidenció que para el potencial categorizado como alto la combinación de medicamentos más utilizada correspondió a Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida, con la cual 27.6% no vomitó; en el 34.5% para la indicación de Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida + esteroides, no se presentaron vómitos.

Para potencial moderado se evidenció que las combinaciones más frecuentes fueron Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida, con lo cual 27.3% no vomitó, seguido de Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida + dexametasona con lo cual 13.6% no vomitaron y por último Granisetrón + Metoclopramida con la cual 18.2% no vomitaron.

Para potencial bajo la indicación más frecuente Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida y Granisetrón + dimenhidrinato, evitando los vómitos en 2 de los pacientes de un total de 4.

Para el potencial mínimo las indicaciones más frecuentes de antiemético fueron Granisetrón + dimenhidrinato + metoclopramida en 2 de los 6 pacientes, seguido por Granisetrón o Granisetrón con Metoclopramida con 16.7% (1/6). No se aplicó profilaxis en un 1 de los 6 de los pacientes (ver Cuadro 9).

Para el medicamento antiemético o combinación de medicamentos profilácticos indicado según el potencial emético del ciclo 2, se evidenció que para el potencial categorizado como alto la combinación de medicamentos más

utilizada correspondió a Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida, con la cual 25.8% no vomitó; en el 32.25% para la indicación de Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida + dexametasona, no se presentaron vómitos.

Para potencial moderado en el ciclo 2, se evidenció que las combinaciones más frecuentes fueron Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida, con lo cual 43.8% no vomitó; seguido de Granisetron + metoclopramida con la cual 31.2% no vomitaron. Por último, Granisetron + dimenhidrinato + dexametasona con lo cual 18.8% no vomitaron.

Para potencial bajo se utilizaron 3 combinaciones con igual frecuencia, Granisetron + dimenhidrinato; Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida y Granisetron + corticoesteroides con efectividad de 33.3% para evitar los vómitos. Para el potencial mínimo las indicaciones más frecuentes de antiemético fueron Granisetron con 37.5%. Se utilizaron con efectividad de 12.5% diferentes combinaciones como Granisetron + metoclopramida, Granisetron + dimenhidrinato, Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida, Ondansetron + Metoclopramida, e incluso Granisetron + Dimenhidrinato + Metoclopramida + Dexametasona (ver Cuadro 10).

Para el medicamento antiemético o combinación de medicamentos profilácticos indicado según el potencial emético del ciclo 3, se evidenció que para el potencial categorizado como alto la combinación de medicamentos más utilizada correspondió 37.0% para la indicación de Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida + dexametasona en los pacientes que no presentaron vómitos. Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida, se utilizó en un 29.6%; y por último, se utilizó Granisetron + metoclopramida + dexametasona en un 22.2%.

Para potencial moderado en el ciclo 2, se evidenció que las combinaciones más frecuentes fueron Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida, seguido de Granisetron + Metoclopramida y Granisetron + dimenhidrinato+ metoclopramida + dexametasona con lo cual 21.7% no vomitaron, respectivamente.

Para potencial bajo se utilizaron 3 combinaciones con igual frecuencia, Granisetron + dimenhidrinato, Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida y ondansetron, con frecuencia 33.3% en los pacientes que no vomitaron.

Para el potencial mínimo las indicaciones más frecuentes de antiemético fueron Granisetron con 50% de frecuencia en los pacientes que no vomitaron, además, Ondansetron y Granisetron + metoclopramida ambos con frecuencia 25% en los pacientes que no vomitaron. Ningún paciente vomitó. (ver Cuadro 11).

Para el medicamento antiemético o combinación de medicamentos profilácticos indicado según el potencial emético del ciclo 4, se evidenció que para el potencial categorizado como alto la combinación de medicamentos más utilizada correspondió 48% para la indicación de Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida + esteroides en los pacientes que no presentaron vómitos. Granisetron + dimenhidrinato + metoclopramida, con la cual 20% no vomitó; y por último, se utilizó Granisetron + metoclopramida + corticoesteroides en un 12% con lo cual no presentaron vómitos.

Para potencial moderado en el ciclo 2, se evidenció que las combinaciones más frecuentes fueron Granisetron+ dimenhidrinato + metoclopramida, con lo cual 33.3% no vomitó; seguido de Granisetron+ Metoclopramida con la cual 20.8% no vomitaron. Por último, Granisetron + dimenhidrinato+ metoclopramida + dexametasona con lo cual 12.5% no vomitaron.

Para potencial bajo se utilizaron 3 combinaciones con igual frecuencia, Granisetron + dimenhidrinato + esteroides; Ondansetron y metoclopramida, con frecuencia 33.3% en los pacientes que no vomitaron.

Para el potencial mínimo las indicaciones más frecuentes de antiemético fueron Granisetron en 2 pacientes de 4 totales, además, Ondansetron + dimenhidrinato y Granisetron + dimenhidrinato ambos en un 25% en los pacientes (1/4), los cuales no vomitaron. Ninguno paciente de los que no se aplicó terapia antiemética vomitó. (ver Cuadro 12).

De acuerdo al diagnóstico de Neoplasia, aquellas patologías que presentaron vómitos en las primeras 24 horas fueron con un 25% Rbdomiosarcoma y Linfoma de Hodgkin, seguido de Meduloblastoma, Tumor SNC, Retinoblastoma y Osteosarcoma con 12.5% respectivamente. En aquellos pacientes que presentaron vómitos luego de las primeras 24 horas de tratamiento se encuentra con 25% Meduloblastoma y Tumor SNC, seguido de Retinoblastoma, Linfoma de Hodgkin, Tumor de seno endodérmico y Sarcoma con 12.5%. (ver Cuadro 13).

Al evaluar la resolución de vómitos según ciclo se evidenció que para el primer ciclo un total de 16 pacientes presentaron vómitos agudos, de los cuales un 87.5% (14/16) presentó resolución de sus vómitos con la profilaxis implementada. El 78.4% de la muestra total (58/74) no presentó vómitos con la profilaxis antiemética. En el ciclo 2 un total de 12 pacientes presentaron vómitos, de los cuales 10 pacientes (83.3%) presentaron alivio de los síntomas con su profilaxis.

En el ciclo 3 un total de 15 pacientes presentaron vómitos y de ellos 9 pacientes (60%), presentaron resolución de sus vómitos. Un 79.7% de la muestra

total (59/74) no presentaron vómitos. En el ciclo 4 un total de 9 pacientes presentaron vómitos agudos, de los cuales 5 pacientes (55,5%) resolvieron los síntomas. Un 87.8% de todos los pacientes (65/74) no presentaron vómitos (ver Cuadro 14).

De los pacientes que presentaron vómitos, solamente un paciente de 16 pacientes totales, con diagnóstico de Osteosarcoma, reinició a las 48 horas con vómitos.

El número de vómitos según ciclo evidenció que, para todos los ciclos, fue menor a 3 vómitos por paciente en su mayoría, lo cual se presentó en el 93.24%(69/74) para el primer ciclo, 91.89%(68/74) para el segundo ciclo, 90.54%(67/74) para el tercer ciclo e igual porcentaje para el cuarto ciclo. (ver Cuadro 15).

Se documentó la necesidad de un cambio de tratamiento antiemético en el ciclo 1 en el 5.41%(4/74) de los pacientes, en el ciclo 2 en el 8.11%(6/74) de los pacientes, para el ciclo 3 en el 6.76%(5/74) de los pacientes y en el ciclo 4 en el 6.76%(5/74) (ver Cuadro 16).

Al valorar la necesidad de la instauración de tratamiento una vez que falla la profilaxis antiemética se documenta que las modificaciones más frecuentes utilizadas en los pacientes corresponden en un 29% a uso de Modifical, seguido de modificación de dosis de Kytril junto al aumento de dosis o agregar al tratamiento el Dimenhidrinato en un 17.6%. Finalmente, con un 11.7% ambos, se encuentra el aumento de la dosis o agregar el Kytril o el Dimenhidrinato (ver Cuadro 17).

El momento de presencia de la mayoría de vómitos para los ciclos valorados correspondió al período de la quimioterapia, en el primer ciclo en el 13.5%(10/74), en el segundo ciclo con 14.9%(11/74) y finalmente, en el tercer y cuarto ciclo en 17.6%(13/74) (ver Cuadro 18).

DISCUSION

Los vómitos inducidos por quimioterapia difieren de los regulares en que su grado de severidad es mayor y específico de cada tratamiento aplicado. Además, se ve influenciado por las características de cada paciente.

En el estudio se identificaron las características epidemiológicas más frecuentes de aquellos pacientes con diagnóstico reciente de neoplasia, durante su primer año de tratamiento con quimioterapia, las cuales se asocian a un mayor riesgo de vómitos agudos.

De acuerdo a la literatura, uno de los factores de riesgo importante para asociar vómitos agudos a quimioterapia es que el paciente tenga una edad menor a 50 años. Esto cataloga a la población de este estudio como de alto riesgo, dado el hecho de ser una población en edad pediátrica.

Del total de la muestra analizada, 58 pacientes no vomitaron (78.4%), lo que confirma la importancia y la efectividad de los esquemas profilácticos utilizados.

Se identificó que fueron las mujeres las que más vomitaron. De los 16 pacientes el 62.5%, corresponden a mujeres y el 37.5% fueron, fueron hombres. Este dato es congruente con la literatura (Aseeri et al., 2012) (Geiger et al., 2013).

La causa específica de los vómitos agudos, corresponde a pacientes con quimioterapia, siendo esta la causa más común de los mismos, según se describe en la literatura.

La frecuencia e intensidad de los vómitos depende de varios factores, entre ellos el fármaco particular, dosis, horario de administración y las vías de administración, variables que no fueron valoradas en este estudio de manera individual.

El factor de riesgo más importante para la frecuencia e intensidad de los vómitos agudos que se consideró corresponde al potencial emético de cada quimioterapia aplicada.

Se categorizaron los ciclos de quimioterapia según su potencial emético, correspondiendo la mayoría de los tratamientos aplicados a los pacientes con un alto riesgo emético, en todos los ciclos valorados, desde un 44,6% a un 52,7%. El segundo potencial emético más frecuente encontrado correspondió en todos los ciclos al riesgo emético moderado, desde un 29,2% a un 40,5%.

De acuerdo a la literatura internacional, los pacientes con regímenes de tratamiento quimioterapéutico altos y moderadamente emetogénicos presentan hasta 13% emesis aguda, y según este estudio la frecuencia de vómitos durante la quimioterapia documentada en las primeras 24 horas fue de 17,6% a un 13,5%.

En la revisión se describe que los regímenes altamente emetogénicos presentan 50% de emesis aguda; mientras que en el estudio correspondió a un 21,9% a 20,6%. Este porcentaje menor a la literatura se puede explicar por la efectividad en la aplicación de la terapia profiláctica una vez que se inicia la quimioterapia en los pacientes del servicio de Oncología.

Según la literatura los regímenes moderadamente emetogénicos

presentan 28% de eméesis aguda, mientras que, en este estudio, los porcentajes de vómitos agudos corresponde de un 18.5% a 27.3%. Esto demuestra una adecuada adherencia a la terapia profiláctica.

Tal como está descrito, la categoría ya conocida como la de riesgo mínimo, llegó a presentar solamente un 11.1% en solo uno de los ciclos.

Los vómitos diferidos o tardíos, se presentaron con una frecuencia de 6.8% en el ciclo 1, 1.4% en el segundo ciclo, 4.0% en el tercer y cuarto ciclo. Se asocian más a Cisplatino, Carboplatino, Ciclofosfamida y/o Doxorrubicina, según lo reportado.

Según los hallazgos de nuestra muestra, el número de vómitos promedio presentados por los pacientes fue menor a 3 vómitos, en la mayoría de los casos.

La profilaxis antiemética se administró efectivamente en un 95.5% y en un 100% en el primer y segundo ciclo, y en un 97.3% y 95.9% en el tercer y cuarto ciclo. Aquellos pacientes en los cuales no se administró, corresponden a pacientes con riesgo mínimo.

En el servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños, las combinaciones más utilizadas son en su mayoría Granisetron combinado con Dimenhidrinato y Metoclopramida, seguido de Granisetron junto al Dimenhidrinato, Metoclopramida y Dexametasona.

Al evaluar la resolución de los vómitos con la profilaxis indicada para el paciente a su ingreso, se evidencia que la profilaxis es efectiva, ya que la gran mayoría de pacientes no presentaron vómitos durante su tratamiento. Una vez instaurados los vómitos, se ofreció tratamiento sintomático efectivo con la misma

medicación en el primer ciclo, 13.5% en el segundo ciclo, 12.2% en el tercer ciclo, 6.8% en el cuarto ciclo.

De acuerdo a las guías actuales internacionales revisadas, entre ellas ASCO y NCCN, y a nivel pediátrico las guías NCI y POGO; aquellos regímenes con potencial emético alto, el cual no tenga interacciones con Aprepitant se recomienda la combinación de un antagonista del receptor 5-HT₃, Aprepitant y dexametasona; en aquellos niños que no puedan utilizarlo, deben recibir un antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona. (Dupuis *et al.* 2013 y NCI).

En el Servicio de Oncología del HNN, para los regímenes catalogados con potencial emético alto, los medicamentos que más se utilizan son Granisetron + Dimenhidrinato + Metoclopramida + Dexametasona; seguido de Granisetron, Dimenhidrinato y Metoclopramida. Llama la atención, que, de acuerdo a guías internacionales, se utiliza con frecuencia mayor a la recomendada medicamentos como la metoclopramida y el dimenhidrinato, los cuales no se recomiendan como terapia de primera línea profiláctica, sino coadyudante.

En la literatura para los regímenes con potencial emético moderado en los pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetógena, deben recibir antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona. (Dupuis *et al.* 2013 y NCI)

En el servicio de Oncología del HNN, la combinación más utilizada es Granisetron junto a Dimenhidrinato y Metoclopramida, seguida por Granisetron, con Dimenhidrinato, Metoclopramida y Corticoesteroides; y luego Granisetron con Metoclopramida. El uso de Granisetron, Dimenhidrinato y Corticoesteroides, se documenta con menor frecuencia. Se evidencia que, de acuerdo a las guías, en muchos pacientes del servicio, catalogados con quimioterapias de riesgo

moderado, se utilizan combinaciones más agresivas de las recomendadas, con mayor cantidad de antieméticos, e incluso es raro el uso de la combinación Granisetron con Dexametasona sola.

Para los regímenes con potencial emetógeno bajo, las guías internacionales sugieren un antagonista del receptor 5-HT₃. Para los regímenes, con riesgo emetógeno mínimo, no se recomienda profilaxis.

En el HNN, los medicamentos que más se utilizaron en estos pacientes fueron Granisetron y Dimenhidrinato, así como Granisetron, Dimenhidrinato y Metoclopramida. Al valorar este régimen, se observa que en los pacientes se utilizan profilaxis más agresivas, incluso con antagonista del receptor 5-HT₃ y no se utilizó con tanta frecuencia Dexametasona, como indican las guías.

Para los regímenes catalogados con mínimo potencial emético, no se recomienda profilaxis, según las guías internacionales. Sin embargo, en este centro se indica en casi la totalidad de los pacientes, lo cual no está sustentado en la literatura. De los pacientes de este grupo ninguno presento vómitos.

De los medicamentos utilizados en el servicio de Oncología, existe un uso diverso de la modificación de los medicamentos antieméticos, como se evidencia a lo largo de los ciclos estudiados; se logra documentar cierta tendencia al uso de modificación en dosis de Granisetron y Dimenhidrinato, así como un mayor uso de Ondansetrón como antiemético. No se logra documentar en este estudio, el uso de Olanzapina o Clorpromazina.

Se adjunta en la tabla 3, los protocolos frecuentes utilizados en el HNN según nivel de riesgo, así como una guía sobre la profilaxis antiemética recomendada según lineamientos internacional (ver tabla 3)

CONCLUSIONES

- Per se, la población pediátrica es de alto riesgo de presentar vómitos asociados a la quimioterapia. Sin embargo, no se identificó en este estudio, una alta frecuencia de los mismos.
- Las mujeres tienden a presentar más vómitos asociados a quimioterapia.
- La quimioterapia es una de las causas más frecuentes de vómitos durante el tratamiento oncológico y el número e intensidad de los mismos depende de su potencial emético.
- Los pacientes con quimioterapias de alto o moderado riesgo presentan mayores episodios de vómitos y esto correlaciona con los protocolos indicados por cada patología.
- La profilaxis antiemética es efectiva y logra evitar los vómitos en la mayoría de los pacientes oncológicos.
- La combinación de profilaxis más utilizadas en el servicio de Oncología HNN para quimioterapias con potencial emético alto y moderado son Granisetrón con Dimenhidrinato y Metoclopramida, y luego Granisetrón, con Dimenhidrinato, Metoclopramida y Dexametasona.
- En caso de vómitos persistentes, las modificaciones más frecuentemente realizadas son las de aumentar la frecuencia de Granisetrón y/o agregar Dimenhidrinato, También se indica el uso del Ondansetrón.
- No es necesario el uso de esquemas profilácticos en pacientes con riesgo mínimo de emesis.

LIMITACIONES Y SEGOS

1. Aquellos inherente al estudio retrospectivo.
2. Información limitada o incompleta en los expedientes clínicos tanto digital como físico.
3. Este estudio no incluye datos específicos, dosificación, horario y vías de administración. Estos datos son interesantes porque influyen en la eficacia de los medicamentos antieméticos.
4. No se detallan los fármacos específicos de cada protocolo como parte del estudio.
5. No se incluyó el análisis de los vómitos diferidos.
6. Se trabajó con los vómitos agudos y no las náuseas, ya que estas son más subjetivas y no hay suficiente información en los expedientes para documentarlas.

RECOMENDACIONES

- Se sugiere un esquema en base al cual se indique el tratamiento profiláctico de forma más acorde con el riesgo emético y tomando en cuenta la literatura internacional.
- Evitar la sobre medicación de los pacientes con quimioterapia de acuerdo a su potencial emético, ya que esto reduce la presencia de los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas en esquemas de quimioterapia con múltiples fármacos.
- Considerar la inclusión o mayor uso dentro de las opciones terapéuticas de medicamentos, de acuerdo a las guías internacionales.
- Análisis en farmacia oncológica de medicamentos antieméticos y quimioterapéuticos.

CUADROS Y TABLAS

Tabla 1. Riesgo respectivo de emésis aguda: clasificaciones eméticas de quimioterapéuticos

Riesgo alto	<p>Cisplatino dosis moderadas a altas Ciclofosfamida (dosis elevadas >1500 mg/m²) Dacarbazina Adriamicina (altas dosis) D-Actinomicina Ifosfamida (dosis altas) Combinación de Ciclofosfamida con Adriamicina Carmustatina</p>
Riesgo moderado	<p>Carboplatino Ciclofosfamida (menos de 1500 mg/m²) Daunorrubicina Dactinomicina Doxorrubicina (Adriamicina) Citarabina (dosis altas) Ifosfamida Busulfan Irinotecán Metotrexate a dosis altas</p>
Riesgo bajo	<p>Mitoxantrone Mitomicina Topotecán Etopósido (VP16) Metotrexate Citarabina dosis bajas Doxorubicina 5 fluorouracilo Interferon alfa</p>
Riesgo mínimo	<p>Bleomicina Citarabina (dosis muy bajas) Metotrexate (dosis muy bajas) Vinblastina Vincristina Asparginasa Rituximab</p>

Fuente: Hoja de recolección

Tabla 2. Combinaciones de medicamentos antieméticos

Esquema	Tratamiento antiemético
Esquema 1	Granisetrón+ Dexametasona + Dimenhidrinato + Metoclopramida
Esquema 2	Granisetrón+ Dimenhidrinato + Metoclopramida
Esquema 3	Granisetrón + Metoclopramida + Dexametasona
Esquema 4	Granisetrón + Dimenhidrinato + Dexametasona
Esquema 5	Dexametasona + Dimenhidrinato
Esquema 6	Granisetrón + Metoclopramida
Esquema 7	Granisetrón + Dimenhidrinato
Esquema 8	Granisetrón + Dexametasona
Esquema 9	Granisetrón
Esquema 10	Ondansetrón
Esquema 11	Metoclopramida

Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 3. Protocolos frecuentes HNN según nivel de riesgo y profilaxis antiemética recomendada

Nivel de Riesgo	Ejemplos de protocolos frecuentes HNN	Recomendaciones de profilaxis antiemética internacional
Alto	Meduloblastoma Neuroblastoma LH alto y bajo riesgo Sarcoma de Ewing Osteosarcoma Ependimoma Rabdomiosarcoma Baby POG	Antagonista de receptores 5HT3 + Dexametasona <i>* Se podría considerar Aprepitant en >12 años, si no interacción con tx</i>
Moderado	PNET Sarcoma de Ewing Retinoblastoma T. Wilms alto riesgo	Antagonista de receptores 5HT3 + Dexametasona
Bajo	T. Wilms bajo riesgo	Antagonista de receptores 5HT3
Mínimo	Temozolamida	No se recomienda

Fuente: Servicio Oncología HNN y Dupuis *et al.* 2013 y NCI

Cuadro 1: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según provincia de residencia. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Provincia de residencia	N (74)	%	IC95%
San José	24	32.4	21.7-43.1
Alajuela	8	10.8	3.7-17.8
Cartago	14	18.9	10.0-27.8
Heredia	12	16.2	7.8-24.6
Guanacaste	6	8.1	1.8-14.3
Puntarenas	7	9.4	2.7-16.1
Limón	3	4.0	-0.4-8.5

Fuente: Hoja de recolección

Cuadro 2: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según diagnóstico de neoplasia. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Diagnósticos de Neoplasia	n (n= 74)	%
Tumor de Wilms	9	12.2
LH	9	12.2
Retinoblastoma	8	10.8
LNH	8	10.8
Neuroblastoma	8	10.8
Meduloblastoma	7	9.4
Tumor SNC	7	9.4
Rabdomiosarcoma	5	6.7
Sarcoma	5	6.7
Osteosarcoma	3	4.0
Tumor Seno Endodérmico	3	4.0
Ependimoma	1	1.3
Carcinoma	1	1.3

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 3: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos que asociaron vómitos de acuerdo al diagnóstico de neoplasia.

Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Diagnósticos de Neoplasia	n (n=16)	Porcentaje %
Linfoma de Hodgkin	3	18.8
Retinoblastoma	2	12.5
Meduloblastoma	3	18.6
Tumor SNC	2	12.5
Rabdomiosarcoma	2	12.5
Sarcoma	1	6.3
Osteosarcoma	1	6.3
Tumor seno endodérmico	1	6.3
Ependimoma	1	6.3

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 4: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según protocolo de quimioterapia. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Enero, 2016-Enero, 2017.

Protocolo de quimioterapia	n (n=74)	%
Centroamericano para Tumor Wilms	9	12.2
Retinoblastoma	8	10.8
Neuroblastoma AHOPCA	8	10.8
Meduloblastoma	6	8.1
Linfoma de Hodgkin bajo riesgo	6	8.1
AIEHOP LNH 97	6	8.1
Rabdomiosarcoma	6	8.1
Linfoma de Hodgkin alto riesgo	4	5.4
Sarcoma de Ewing	4	5.4
Osteosarcoma	3	4.0
Protocolo de Tumores Germinales	3	4.0
Ependimoma	2	2.7
Temozolomide	2	2.7
Baby Pog	2	2.7
PNET	1	1.4
Otros	4	5.4

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 5: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y potencial emético en el servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Potencial emético de la quimioterapia aplicada	n (n= 74)	%
Ciclo 1		
Alto	39	52.7
Moderado	25	33.7
Bajo	4	5.4
Mínimo	6	8.1
Ciclo 2		
Alto	41	55.4
Moderado	21	28.3
Bajo	4	5.4
Mínimo	8	10.8
Ciclo 3		
Alto	38	51.3
Moderado	28	37.8
Bajo	4	5.4
Mínimo	3	4.0
No Aplica	1	1.3
Ciclo 4		
Alto	35	47.2
Moderado	29	39.1
Bajo	3	4.0
Mínimo	5	6.7
No Aplica	2	2.7

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 6: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según riesgo de potencial emético y la presencia de vómitos agudos Ciclo 1 y 2. Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017

Ciclo 1		
Nivel de riesgo	Vómitos agudos	Porcentaje (%)
	n	
Alto (n= 37)	8	21,6
Moderado (n= 27)	5	18.5
Bajo (n=4)	2	50.0
Mínimo (n=6)	0	0.0
Ciclo 2		
Nivel de riesgo	Vómitos agudos	Porcentaje (%)
	n	
Alto (n= 39)	8	20.5
Moderado (n=22)	6	27.3
Bajo (n=4)	1	25.0
Mínimo (n=9)	1	11.1

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 7: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según riesgo de potencial emético y la presencia de vómitos agudos Ciclo 3 y Ciclo 4. Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017

Ciclo 3		
Nivel de riesgo	Vómitos agudos	Porcentaje (%)
	n	
Alto (n= 37)	7	20.6
Moderado (n=30)	7	23.3
Bajo (n=4)	1	25.0
Mínimo (n=4)	0	0.0
Ciclo 4		
Nivel de riesgo	Vómitos agudos	Porcentaje (%)
	n	
Alto (n= 32)	7	20.5
Moderado (n=31)	7	27.3
Bajo (n=5)	2	40.0
Mínimo (n=4)	0	0.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 8: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico de acuerdo a profilaxis antiemética y según ciclo. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 – Enero, 2017.

Esquema empleado	Ciclo 1 n= 74	Ciclo 2 n=74	Ciclo 3 n=74	Ciclo 4 n=74
Esquema 1	25.7%	21.6%	27.0%	32.4%
Esquema 2	28.4%	27.0%	24.3%	24.3%
Esquema 3	6.8%	9.5%	10.8%	9.5%
Esquema 4	9.5%	13.5%	6.8%	4.0%
Esquema 5	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%
Esquema 6	10.8%	13.5%	10.8%	9.5 %
Esquema 7	9.5%	6.8%	9.5%	6.8 %
Esquema 8	0.0%	1.4%	1.4%	0.0 %
Esquema 9	5.3%	6.8%	2.7%	4.0 %
Esquema 10	0.0%	1.4%	2.7%	4.0 %
Esquema 11	0.0%	0.0%	1.4%	1.4%
No aplica	4.0%	1.4%	2.7%	2.7%
Esquema 1: Granisetron+ Dexametasona + Dimenhidrinato + Metoclopramida; Esquema 2 Granisetron+ Dimenhidrinato + Metoclopramida; Esquema 3 Granisetron + Metoclopramida + Dexametasona; Esquema 4 Granisetron + Dimenhidrinato + Dexametasona; Esquema 5 Dexametasona + Dimenhidrinato; Esquema 6 Granisetron + Metoclopramida, Esquema 7 Granisetron + Dimenhidrinato; Esquema 8 Granisetron + Dexametasona Esquema 9 Granisetron; Esquema 10 Ondansetrón; Esquema 11 Metoclopramida				

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 9: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en Ciclo 1. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Riesgo emético	Profilaxis efectiva	Esquema	Porcentaje (%)
	n		
Alto (n= 37)	29	1	34.5
		2	27.6
		3	10.3
		4	10.3
		6	6.9
		7	10.3
Moderado (n=27)	22	1	18.1
		2	27.3
		4	13.6
		6	18.1
		7	4.5
		9	9.0
		No tx	9.0
Bajo (n=4)	2	7	50.0
		2	50.0
Mínimo (n=6)	6	2	50.0
		6	16,7
		9	16,7
		No tx	16.7

Fuente: Hoja de recolección

Cuadro 10: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en ciclo 2. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Riesgo emético	Profilaxis efectiva	Esquema	Porcentaje (%)
	n		
Alto (n= 39)	31	1	32.2
		2	25.5
		3	12.9
		4	9.7
		6	9.7
		7	6.5
Moderado (n=22)	16	2	43.8
		4	18.8
		6	31.2
		9	6.3
Bajo (n=4)	3	2	33.3
		7	33.3
		8	33.3
Mínimo (n=9)	8	1	12.5
		2	12.5
		6	12.5
		7	12.5
		9	37.5
		10	12.5

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 11: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en ciclo 3. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Riesgo emético	Profilaxis efectiva	Esquema	Porcentaje (%)
	n		
Alto (n=34)	27	1	37.0
		2	29.6
		3	22.2
		4	7.4
		7	3.7
Moderado (n=30)	23	1	21.7
		2	21.7
		3	8.7
		6	21.7
		7	17.3
		8	4.3
		11	4.3
Bajo (n=4)	3	2	33.3
		7	33.3
		10	33.3
Mínimo (n=4)	4	6	25.0
		8	50.0
		9	25.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 12: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con vómitos agudos y profilaxis antiemética según potencial antiemético en Ciclo 4. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016-Enero, 2017.

Riesgo emético	Profilaxis efectiva	Esquema	Porcentaje (%)
	n		
Alto (n=32)	25	1	52.0
		2	20.0
		3	12.0
		5	4.0
		6	8.0
		9	4.0
Moderado (n=31)	24	1	12.5
		2	33.3
		3	8.3
		4	8.3
		6	20.8
		7	12.5
		10	4.2
Bajo (n=5)	3	3	33.3
		10	33.3
		11	33.3
Mínimo (n=4)	4	7	25.0
		9	50.0
		10	25.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 13: Distribución de diagnósticos de neoplasias en paciente oncológico de acuerdo con las horas de inicio de los vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.

Diagnósticos de Neoplasia	n (n=16)	Porcentaje %
Primeras 24 horas		
Rabdomiosarcoma	2	25
Linfoma de Hodgkin	2	25
Meduloblastoma	1	12.5
Tumor SNC	1	12.5
Retinoblastoma	1	12.5
Osteosarcoma	1	12.5
Posterior a las 24 horas		
Meduloblastoma	1	25
Retinoblastoma	1	12.50
Linfoma de Hodgkin	1	12.50
Tumor SNC	2	25
Tumor Seno Endodérmico	1	12.50
Sarcoma	1	12.50

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro 14: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y resolución de vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.

Ciclo	Resolución de vómitos	Porcentaje (%)
	n	
1 (n=16)	14	87.5
2 (n=12)	10	83.3
3 (n=15)	9	60.0
4 (n=9)	5	55.5

Fuente: Hoja de recolección

Cuadro 15: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y número de vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.

Num. Vómitos	N	%
Ciclo 1		
<3	69	93.2
3-6	3	4.0
>6	2	2.7
Ciclo 2		
<3	68	91.9
3-6	4	5.4
>6	2	2.7
Ciclo 3		
<3	67	90.5
3-6	3	4.0
>6	4	5.4
Ciclo 4		
<3	67	90.5
3-6	5	6.8
>6	2	2.7

Fuente: Hoja de recolección

Cuadro 16: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y necesidad de cambio de tratamiento. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.

Ciclo	Cambio de tratamiento (n= 74)	Porcentaje (%)
	n	
Ciclo 1	4	5.4
Ciclo 2	6	8.1
Ciclo 3	5	6.7
Ciclo 4	5	6.7

Fuente: Hoja de recolección

Cuadro 17: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y modificación en tratamiento antiemético. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.

Modificación	n	Porcentaje (%)
Granisetron	2	11.7
Modifical	5	29.0
Granisetron + Dimenhidrinato + Modifical	1	5.8
Dimenhidrinato + Metoclopramida + Dexametasona	1	5.8
Granisetron + Dimenhidrinato	3	17.6
Dimenhidrinato + Dexametasona	1	5.8
Granisetron + Benzodiazepinas	1	5.8
Dexametasona	1	5.8
Dimenhidrinato	2	11.7
No cambios	279	94.0

Fuente: Hoja de recolección

Cuadro 18: Distribución de pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico con uso de antieméticos por quimioterapia según ciclo y momento de la quimioterapia de presencia de vómitos. Servicios de Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enero, 2016 - Enero, 2017.

Momento presencia de vómitos	n	%
Ciclo 1		
No vómitos	58	78.38
Antes de la quimioterapia	1	1.35
Durante la quimioterapia	10	13.51
Días inmediatos posteriores (1-3 días)	3	4.05
Una semana después	2	2.7
Ciclo 2		
No vómitos	58	78.38
Antes de la quimioterapia	1	1.35
Durante la quimioterapia	11	14.86
Días inmediatos posteriores (1-3 días)	3	4.05
Una semana después	1	1.35
Ciclo 3		
No vómitos	58	78.38
Antes de la quimioterapia	0	0
Durante la quimioterapia	13	17.57
Días inmediatos posteriores (1-3 días)	2	2.7
Una semana después	1	1.35
Ciclo 4		
No vómitos	58	78.38
Antes de la quimioterapia	0	0
Durante la quimioterapia	13	17.57
Días inmediatos posteriores (1-3 días)	2	2.7
Una semana después	1	1.35

Fuente: Hoja de recolección

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

TEMA: ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL USO ANTIEMETICOS PARA NAUSEAS Y VÓMITOS PARA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIATRICO, DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIATRICA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR. CARLOS SAENZ HERRERA, DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2016 A ENERO 2017.

Código del pte: _____

1. Criterios de inclusión de los participantes:

	Sí	No
Rango de edad: de los 0 a los 13 años		
Género (masculino/femenino)	Masculino	Femenino
Etnia: (cualquiera)		
Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: población pediátrica oncológicos		
Pruebas de laboratorio y Gabinete:	no será necesario	no será necesario
Diagnóstico de neoplasia de reciente diagnóstico que iniciará tratamiento con quimioterapia en el HNN		

2. Criterios de exclusión

	SI	NO
Pacientes mayores de 13 años.		
Pacientes con diagnóstico oncológico ya conocido previamente		
Pacientes que ya se encontraban en tratamiento con quimioterapia		
Pacientes que presenten progresión o recaída que ameriten cambio de esquema de quimioterapia de primera línea.		
Pacientes con patología aguda que produzca vómitos (gastroenteritis, virosis, HIC)		
Pacientes que hayan abandonado tratamiento o lo hayan recibido fuera del hospital		

1. Sexo:

1. Masculino
2. Femenino

2. Edad diagnóstico: _____

3. Provincia:

- San José
- Alajuela
- Cartago
- Heredia
- Guanacaste

- Puntarenas
- Limón

4. Diagnóstico de la Neoplasia

- Tumor SNC
- LNH
- LH
- Rabdomiosarcoma
- Retinoblastoma
- Tumor de Wilms
- Otros: _____

5. Protocolo de quimioterapia iniciado (NOTA: Se analizarán los primeros 4 ciclos de los protocolos más largos)

- Meduloblastoma
- Ependimoma
- AIEOP-97
- AVBD
- OEPA/COPDAC
- VAC
- Retinoblastoma
- Costa Rica
- AHOPCA
- Otros: _____

5.1 Potencial emético de la quimioterapia aplicada durante el ciclo

- Alto
- Moderado
- Bajo
- Mínimo

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.2. ¿Se aplicó tratamiento antiemético profiláctico correspondiente al ciclo _____?

- Sí
- No

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.3. ¿Cuál fue o fueron, los medicamentos profilácticos aplicados en _____ ciclo?

- Granisetrón
- Dimenhidrinato
- Metoclopramida
- Corticoesteroides
- Benzodiacepinas

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.4. ¿Cuándo iniciaron los vómitos en el ciclo _____?

- Primeras 24 horas
- Luego de las 24 horas
- No presento vómitos

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.5. ¿Resolvieron los vómitos en las primeras 24 horas del tratamiento, en el ciclo _____?

- Sí
- No
- No presentó vómitos

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.6. Reinició con los síntomas a las 48-72 horas del ciclo _____?

- Sí
- No
- No presentó vómitos

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.7. ¿Cuál fue el número de vómitos y náuseas durante el ciclo de quimioterapia _____ del protocolo del paciente?

- 0 a ≤ 3 vómitos
- 3 a ≤ 6
- Mayor de 6

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.8. ¿Ameritó el paciente la modificación del tratamiento antiemético en el ciclo _____ de la quimioterapia?

- Sí
- No

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.9. ¿Si el paciente ameritó modificación del tratamiento antiemético durante el ciclo _____ de la quimioterapia, cual fue este medicamento?

- Ondasentrón
- Metoclopramida
- Corticoesteroides
- Clorfeniramina
- Benzodiazepinas
- No cambios

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

5.10. ¿Presentó el paciente alivio de las náuseas y vómitos con el tratamiento instaurado?

- Sí
- No
- No cambios

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

6. Una vez analizados los ciclos correspondientes al protocolo del paciente, ¿Cuál fue el momento de la quimioterapia del paciente en la cual se presentaron los vómitos?

- Antes de la quimioterapia
- Durante la quimioterapia
- Días inmediatos posteriores (1-3 días)
- Una semana después
- Problema en _____ ciclos de 4
- No vómitos

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4

Persona que recolecta los datos: _____

Fecha de recolección: _____

REFERENCIAS

American Cancer Society. (2017). *Nausea and Vomiting*. EE.UU: American Cancer Society.

Aseeri et al. (2012). A retrospective review of antiemetic use for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology patients at a tertiary care center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 19(2), 138-144.

Basch, E. e. (2011). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 4189-4198.

CCSS. (2012). *Boletín No 6: Proyecto Fortalecimiento de la Atención Integral del Cáncer en la Red Set-Oct 2012*. CCSS. San José, Costa Rica: CCSS.

Dewan et al. (2010). Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Indian Pediatrics*, 47, 149-155.

Dupuis et al. (2013). Guideline for the Prevention of Acute Nausea and Vomiting Due to Antineoplastic Medication in Pediatric Cancer Patients. *Pediatric Blood & Cancer*, 60, 1073-1082.

Geiger et al. (2013). Overshadowing as prevention of anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14(103), 1-9.

Hesketh et al. (2015). Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *UpToDate*. Recuperado el 11 de Febrero de 2016

Hesketh et al. (2016). Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *UpToDate*. Recuperado el 22 de Febrero de 2016

INEC. (s.f.). *Mortalidad anual según los grupos de causas más frecuentes, Costa Rica, 1999-2003*. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud.

Instituto Nacional del Cáncer. (2014). *Náuseas y vómitos (PDQ)*. EE.UU: National Cancer Institute.

Jørn Herrstedt & Per Dombernowsky. (2007). Anti-Emetic Therapy in Cancer Chemotherapy: Current Status. *Journal compilation. Nordic Pharmacological Society, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 101, 143-150.

Ministerio de Salud. (2012). *Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017 (1° ed ed.)*. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud.

Navari, R. (2017). Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Pediatric Patients. *Pediatrics Drugs*, 19(3), 213-222.