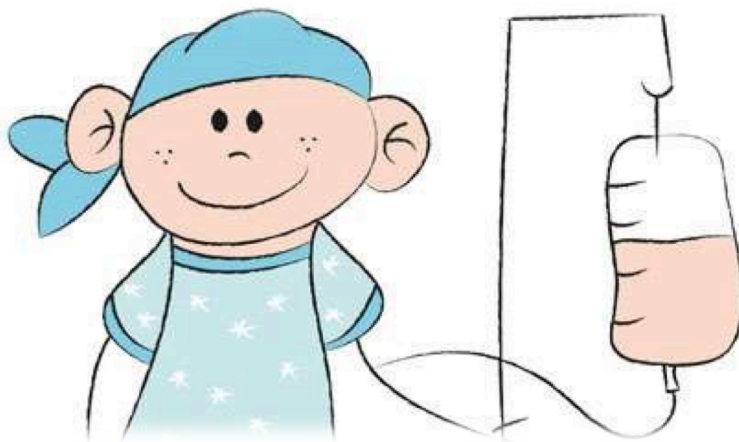


Profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos en el paciente oncológico



Autores:

**Andrea Revert Bargues, Silvia López Iniesta, Macarena Reolid
Pérez**

Fecha de elaboración: Junio 2018

Fecha prevista de revisión: Junio 2020

Nivel de aplicación: R2



1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los adelantos en las terapias antieméticas, las náuseas y los vómitos (NYV) siguen siendo un problema para los niños que reciben tratamiento quimioterápico. Éstos se encuentran entre los efectos secundarios más aversivos, causando mucha angustia al niño y a la familia.

Las náuseas y los vómitos producen consecuencias físicas y psicológicas como deshidratación, desequilibrio electrolítico, anorexia, pérdida de peso, debilidad, mayor sensibilidad a infecciones e interrupción de las actividades normales de la infancia.

La selección de un régimen antiemético apropiado y efectivo tiene el potencial de repercutir en la calidad de vida al erradicar o reducir el síntoma y sus problemas clínicos asociados.

El uso de guías basadas en la evidencia o en consensos para la selección de un tratamiento antiemético adecuado ha supuesto una mejoría en el control de NYV inducidos por quimioterapia. Para la elaboración de este protocolo se han seguido las recomendaciones clínicas de la guía POGO (Pediatric Oncology Group of Ontario) publicada en 2013 y la guía NCI (National Cancer Institute) actualizada en mayo 2017, adaptadas a la experiencia clínica del servicio y los recursos disponibles.

2. DEFINICIONES

- **Náusea:** fenómeno subjetivo que se manifiesta como una sensación oscilatoria desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta o del epigastrio que puede culminar en el vómito (emesis).

- **Vómito:** expulsión violenta del contenido gástrico, duodenal o yeyunal a través de la cavidad oral.

- **Arcada:** movimientos gástricos y esofágicos con la finalidad de vomitar sin que haya expulsión de vómito (se conocen también como vómito seco).

- **Profilaxis náuseas y vómitos:**

- **Primaria:** Medidas farmacológicas y no farmacológicas utilizadas para la prevención de la aparición de la clínica emetógena.
- **Secundaria:** Medidas añadidas a la profilaxis primaria en los siguientes ciclos de quimioterapia, en el caso que exista mal control de la clínica con las pautas establecidas según potencial emetógeno del tratamiento.

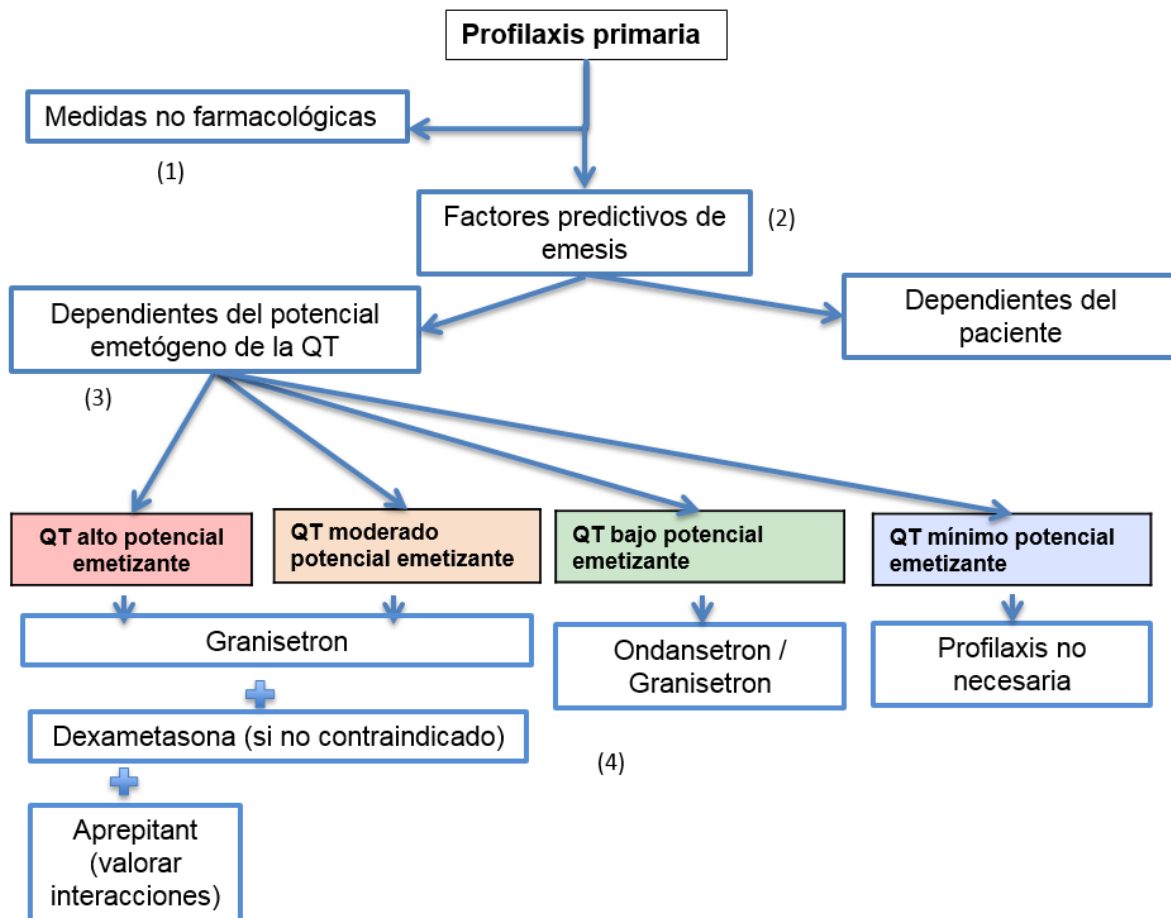
3. CLASIFICACIÓN SEGÚN MOMENTO APARICIÓN

- **NyV agudos:** se presentan hasta 24 horas después de haberse administrado quimioterapia

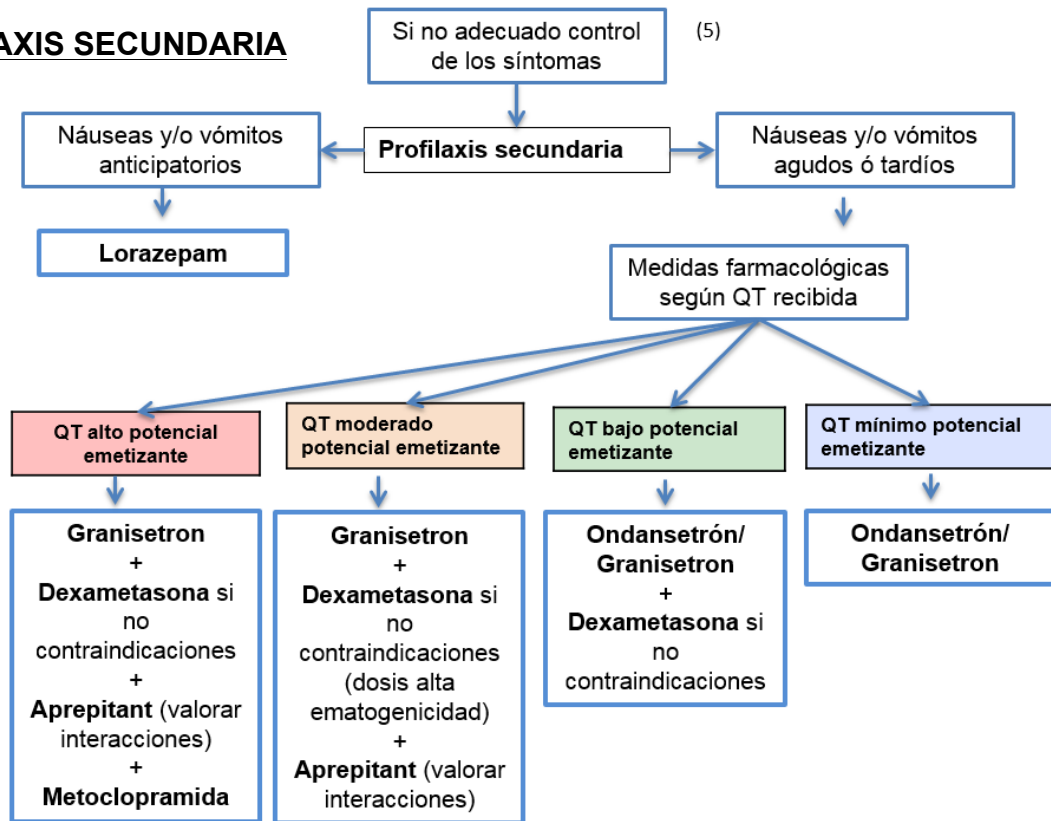
- **NyV diferidos (o tardíos):** se manifiestan > de 24 horas después de la administración de quimioterapia. Se relacionan con el cisplatino, la ciclofosfamida y otros fármacos (por ejemplo, doxorubicina e ifosfamida) administrados en dosis altas o durante dos o más días consecutivos.

- **NYV anticipatorios (NVA):** se presentan antes del comienzo de un nuevo ciclo de quimioterapia como respuesta a estímulos condicionados (pej: olores, objetos y sonidos de la sala de tratamiento). Son una respuesta condicionada clásica que ocurre después haber recibido tratamientos previos de quimioterapia, después de los cuales la persona ha tenido NyV.

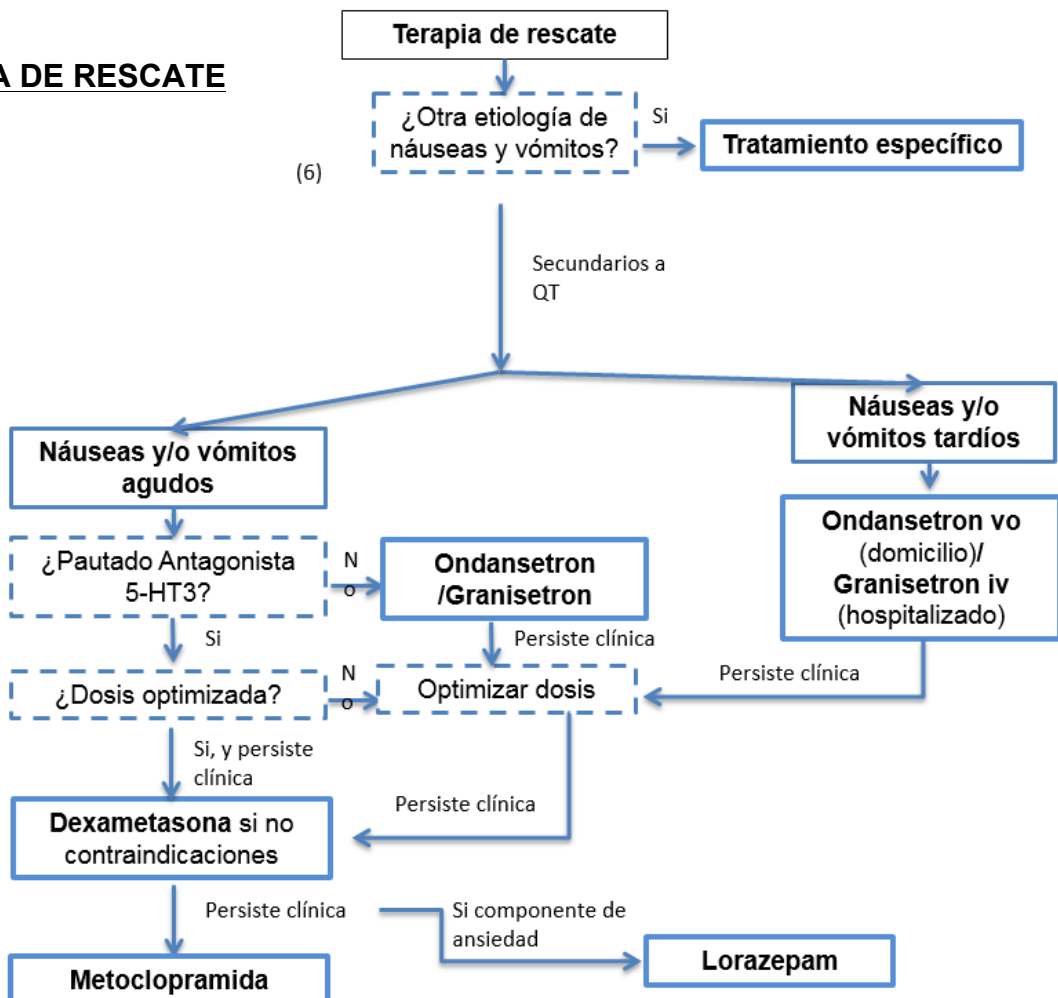
4-. PROFILAXIS PRIMARIA



7. PROFILAXIS SECUNDARIA



8. TERAPIA DE RESCATE



(1) Medidas no farmacológicas. Pueden ser efectivas en pacientes seleccionados

- Comer despacio. Realizar comidas frecuentes
- Evitar comidas especiadas o con olor fuerte además de alimentos muy grasos ó salados
- Tomar antieméticos previo a las comidas. Intentar evitar que coincida comida con QT
- Medidas que en otros episodios fueron eficaces
- Otras: acupuntura, técnicas relajación

(2) Factores predictivos de emesis

- Factores dependientes del paciente

- Edad: menor incidencia en menores de 3 años (posible componente menor anticipatorio).
- Experiencias previas desagradables (vómitos en ciclos previos)

- Potencial emetógeno de la quimioterapia (QT)

- Alto potencial emetizante: frecuencia mayor del 90% de emesis en ausencia de una profilaxis adecuada.
- Moderado potencial emetizante: de 30 a 90% de vómitos sin adecuada profilaxis.
- Bajo potencial emetizante: entre 10 y 30% de vómitos sin profilaxis adecuada.
- Mínimo potencial emetizante: frecuencia de emesis menor del 10% en ausencia de profilaxis adecuada

(3) QT según potencial emetizante

QT alto potencial emetizante		QT moderado potencial emetizante		QT bajo potencial emetizante			
<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino - Citarabina 3gr/m2 - Dacarbacina - Metotrexato \geq 12gr/m2 <p>Combinaciones (administradas el mismo día)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doxorubicina + CFM/IFO - Epirubicina + CFM 		<p>Oral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procarbicina <p>Parenteral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatino - CFM \geq 1.5gr/m2 - Citarabina 1- 3g/m2 - Clofarabina - Ifosfamida - Irinotecan - Lomustina <p>Combinaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Citarabina 300mg/m2 + Etopósido - Citarabina 200mg/m2 + Daunorrubicina - Doxorubicina + Metrotrexato 5mg/m2 		<p>Oral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temozolamida - CFM - Etopósido - Imatinib 		<p>Parenteral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantrone - Ciclofosfamida < 1.5g/m2 - Citarabina \leq 200mg/m2 - Daunorubicina - Doxorubicina - Dactinomicina - Idarrubicina - Epirubicina - Etopósido - 5-Fluorouracilo - Docetaxel - Gemcitabina - Metotrexato 250 mg- 12gr/m2 - Topotecan - Placlitaxel /paclitaxel albúmina - Terapia intratecal (MTX + hidrocortisona+ citarabina) 	

QT mínimo potencial emetizante		
<p>Via oral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metotrexate \leq50 mg/m2 - Tioguanina - Mercaptopurina - Temsirolimus 	<p>Via parenteral</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alfa-interferon - Asparraginasa - Bevacizumab - Bleomicina - Bortezomib - Cladribina - Dasatinib - Erlotinib - Fludarabina 	<ul style="list-style-type: none"> - Gemtuzumab - Hidroxiurea - Rituximab - Sorafenib - Sunitinib - Talidomida - Vindesina - Vincristina - Vinorelbina - Vinblastina

CFM: Ciclofosfamida, IFO: Ifosfamida

* CFM , etópósido e imatinib: QT con regímenes de administración diaria y prolongado en el tiempo → valorar profilaxis según características del paciente

Con excepción de la combinación de fármacos que se incluyen en la tabla de alto poder emetizante, la ematogenicidad de un esquema quimioterápico dependerá del fármaco más emetizante.

(4) Posología fármacos antieméticos y adyuvantes

	Fármaco	Indicaciones	Posología	RAM/CI
Antagonistas 5-HT3	Vía oral Ondansetrón sublingual (Zofran zydis 4 mg) <i>IV no disponible en el hospital</i>	- Profilaxis QT oral - Profilaxis/tratamiento emesis tardía	- Profilaxis: Según peso (15-60 min previo a QT) 8kg-16kg: 2mg 16-30mg: 4mg >30mg: 8mg - Emesis tardía o rescate se puede administrar cada 8-12 horas - Dosis máxima: 8 mg/dosis	- Alargamiento segmento QT - Cefalea - Estreñimiento - ↑GOT/GPT
	Granisetron oral (Kytril cp 1mg)		1 mg c/24 horas Dosis máxima: 2mg/día	
	Vía iv Granisetron iv (Kytril ampollas 1mg/ml)	- Profilaxis nyv agudos - Rescate si no pautado	- Profilaxis: 40 mcg/kg/día iv (15-60 min previo a QT) - Emesis tardía o rescate se puede administrar cada 8-12 horas - Dosis máxima: 3mg/dosis ó 9mg/día	
Corticoides	Dexametasona oral ó iv (Fortecortin amp 4mg/ml ó 40mg/5ml, fortecortin cp 1,4,10,20 y 40 mg, suspensión oral 2mg/ml ó 1mg/ml)	- Profilaxis nyv agudos - Rescate si no pautado - Profilaxis emesis tardía	QT alta Ematogenicidad: - 6mg/m2 c/6h - 6mg/m2 c/12h si uso concomitante de Aprepitant (*) QT moderadamente ematogénica: - s.c <0.6m2: 2mg/12h - s.c > 0.6m2: 4mg/12h	- Hiperglucemia - Osteonecrosis - HTA Contraindicado en tumores cerebrales Si corticoides en régimen de QT valorar si añadir en función de la dosis (**)
Agonista receptor NK1	Aprepitant oral (suspensión oral 25mg/ml o cp 125 y 80 mg)	- Profilaxis nyv agudos - Profilixis emesis tardía No indicado como terapia rescate	>12 años - Día 1: 125 mg - Días 2-3: 80 mg < 12 años - Día 1: 3mg/kg (máx 125mg) - Días 2-3: 2mg/kg (máx 80 mg)	Usar con precaución si quimioterapia con fármacos metabolizados por CYP3A4 (ver anexo)
Agonista R dopa	Metoclopramida oral ó iv (Primperan cp 10 mg, amp 10mg/2ml y suspensión 1mg/ml)	Segunda línea - Rescate/emesis tardía (segunda línea)	0.15 mg/kg cada seis horas - Dosis máxima 0,5 mg/kg, 10 mg/día. Máximo 5 días	- Alteraciones extrapiramidales - CI en feocromocitoma (↑TA)
BZD	Lorazepam oral (Orfidal cp 1y 5 mg, suspensión 0.5mg/1ml)	- Vómitos y/o náuseas anticipatorios	0.025-0.05 mg/kg/dosis - Dosis máxima: 2mg/dosis	- Somnolencia - Depresión respiratoria

(*) Recomendaciones según ficha técnica Aprepitant (Emend)

Corticoesteroides

Dexametasona: La dosis habitual de dexametasona oral se debe reducir aproximadamente en un 50% cuando se administra conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de EMEND. La dosis de dexametasona utilizada en los ensayos clínicos de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, se eligió en función de las interacciones del principio activo (ver sección 4.2). EMEND, administrado en un régimen de 125 mg conjuntamente con 20 mg de dexametasona oral el día 1, y EMEND, administrado en un régimen de 80 mg/día conjuntamente con 8 mg de dexametasona oral los días 2 a 5, aumentó el AUC de dexametasona, un sustrato de CYP3A4, 2,2 veces los días 1 y 5.

(**) Equivalencia Dexametasona con Prednisona y Metilprednisona

- 1 mg dexametasona= 6.67 mg prednisona
- 1mg dexametasona= 5.33mg de metilprednisolona

Si el paciente va a recibir en el régimen de quimioterapia corticoides pautados, valoraremos la necesidad de añadir dexametasona como antiemético en función de la dosis equivalente (si < dosis equivalente completar dosis con dexametasona).

(5) Valoración del control de los síntomas (adaptado de escala PnAT y BARF)

1- Preguntar términos usados por la familia para hablar de náuseas y vómitos

2- Explicar concepto náuseas

. Empezar preguntando: Has vomitado previamente?

- Si la respuesta es sí → ¿Cómo te has sentido antes de vomitar?

A esto lo llamaremos náusea o estar nauseoso (añadir si se usaba otro término con la familia)

- Si la respuesta es no → ¿Alguna vez te has sentido como si fueras a vomitar (usar término de la familia) pero no lo has hecho?

- Si la respuesta es sí → ¿Qué notabas en la barriga? A esto lo llamaremos náuseas/estar nauseoso (añadir si se usaba otro término con la familia)

3- Evaluar sintomatología según la edad

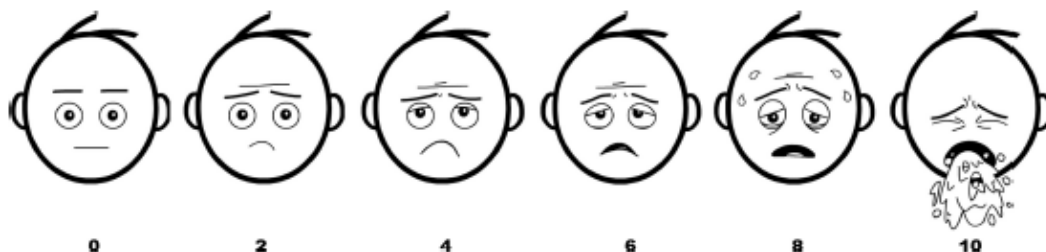
3.1 Niños 4-8 años

Algunos niños con el tratamiento notan náuseas y otros no. Ahora mismo, ¿tu en que grupo estás?

- Si la respuesta es no náuseas: Estas caras de niños significan no tener nada de náuseas o un poco ¿cuál eres tu? (Mostrar imágenes 0-4 y preguntar con cual se identifica más, si la respuesta es 4 mostrar imágenes 6-10)
- Si la respuesta es que tiene náuseas: Estas caras de niños significan tener algo de náuseas o muchas náuseas ¿cuál eres tu? (Mostrar imágenes 6-10)

3.2 Niños > 8 años:

Algunos niños con el tratamiento notan náuseas y otros no. Estas caras representan niños que no tienen náuseas, que se sienten algo nauseosos, que tienen bastantes y muchas náuseas. Señala como te sientes ahora.



Hoja recogida de datos de vómitos tardíos secundarios a quimioterapia. Servicio de oncología infantil. HGUA

Nombre: Fecha nacimiento: / / Diagnóstico: Protocolo de quimioterapia: Duración prevista del tratamiento: del / al /
--

Ciclo actual :

A continuación conteste a estas preguntas **al día siguiente de recibir quimioterapia:** (estas preguntas se refieren a las primeras 24 horas tras la quimioterapia)

- 1- ¿ Ha vomitado en las 24 horas posteriores a la quimioterapia? Sí No
- 2- Si es así, indique número de veces 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 más veces
- 3- ¿ Ha tenido náuseas durante esas 24 horas? Sí No
- 4- Si es así, indique número de veces 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 más veces

A continuación conteste a estas preguntas **tras 4 días de recibir quimioterapia** (periodo entre acabar quimioterapia hasta 4 días después)

- 5- ¿ Ha vomitado el día siguiente de la quimioterapia o días después? Sí No
 - 6- Si es así, indique cuantos días 0 1 2 3 4
 - 7- ¿ Ha tenido náuseas el día siguiente de la QT o días después? Sí No
 - 8- Si es así, indique número de veces 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 más veces
 - 9- De los comprimidos administrados para prevenir los vómitos: ¿Cuántos y que ha tomado?
- Zofrán : _____
 Dexametasona: _____
 Kytril: _____

Ciclo actual

A continuación conteste a estas preguntas **al día siguiente de recibir quimioterapia:** (estas preguntas se refieren a las primeras 24 horas tras la quimioterapia)

- 1- ¿ Ha vomitado en las 24 horas posteriores a la quimioterapia? Sí No
- 2- Si es así, indique número de veces 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 más veces
- 3- ¿ Ha tenido náuseas durante esas 24 horas? Sí No
- 4- Si es así, indique número de veces 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 más veces

A continuación conteste a estas preguntas **tras 4 días de recibir quimioterapia** (periodo entre acabar quimioterapia hasta 4 días después)

- 5- ¿ Ha vomitado el día siguiente de la quimioterapia o días después? Sí No
 - 6- Si es así, indique cuantos días 0 1 2 3 4
 - 7- ¿ Ha tenido náuseas el día siguiente de la QT o días después? Sí No
 - 8- Si es así, indique número de veces 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 más veces
 - 9- De los comprimidos administrados para prevenir los vómitos: ¿Cuántos y que ha tomado?
- Zofrán : _____
 Dexametasona: _____
 Kytril: _____

Cursiva: a rellenar por personal sanitario

(6) Otras causas de vómitos

Aunque la causa más frecuente de náuseas y vómitos en estos pacientes son los propios fármacos quimioterápicos y la radioterapia aplicada a la región gastrointestinal (GI), el hígado o el cerebro, no debemos olvidar otras causas posibles como:

- Desequilibrio de líquidos y electrolitos, como la hipercalcemia, la depleción de volumen o la intoxicación con agua.
- Invasión tumoral o crecimiento en el tubo GI, el hígado o el sistema nervioso central; especialmente la fosa posterior.
- Estreñimiento.
- Ciertos fármacos, como los opioides.
- Infección o septicemia.
- Uremia.

ANEXO:

Tablas agentes antineoplásicos según riesgo emético (guía POGO)

Antineoplastic Agents with HIGH Emetic Risk > 90% frequency of emesis in absence of prophylaxis	
Single agent antineoplastic therapy	
Altretamine	Dactinomycin
Carboplatin	Mechlorethamine
Carmustine > 250 mg/m ²	Methotrexate ≥ 12 g/m ²
Cisplatin	Procarbazine (oral)
Cyclophosphamide ≥ 1 g/m ²	Streptozocin
Cytarabine 3 g/m ² /dose	Thiotepa ≥ 300 mg/m ²
Dacarbazine	
Multiple agent antineoplastic therapy	
With the <i>exceptions</i> listed below, emetogenicity is classified based on the most highly emetogenic agent.	
The following are <u>also</u> classified as high emetic risk:	
Cyclophosphamide + anthracycline	
Cyclophosphamide + doxorubicin	
Cyclophosphamide + epirubicin	
Cyclophosphamide + etoposide	
Cytarabine 150-200 mg/m ² + daunorubicin	
Cytarabine 300 mg/m ² + etoposide	
Cytarabine 300 mg/m ² + teniposide	
Doxorubicin + ifosfamide	
Doxorubicin + methotrexate 5 g/m ²	
Etoposide + ifosfamide	
Multi-day antineoplastic therapy	
Emetogenicity is classified based on the most highly emetogenic agent on each day of therapy.	

Antineoplastic Agents with MODERATE Emetic Risk 30-90% frequency of emesis in absence of prophylaxis
Single agent antineoplastic therapy
Aldesleukin > 12 to 15 million units/m ²
Amifostine > 300 mg/m ²
Arsenic trioxide
Azacitidine
Bendamustine
Busulfan
Carmustine ≤ 250 mg/m ²
Clofarabine
Cyclophosphamide < 1 g/m ²
Cyclophosphamide (oral)
Cytarabine > 200 mg to < 3 g/m ²
Daunorubicin
Doxorubicin
Epirubicin
Etoposide (oral)
Idarubicin
Ifosfamide
Imatinib (oral)
Intrathecal therapy (methotrexate, hydrocortisone & cytarabine)
Irinotecan
Lomustine
Melphalan > 50 mg/m ²
Methotrexate ≥ 250 mg to < 12 g/m ²
Oxaliplatin > 75 mg/m ²
Temozolomide (oral)
Vinorelbine (oral)
Multiple agent antineoplastic therapy
With the <i>exceptions</i> listed under high emetic risk, emetogenicity is classified based on the most highly emetogenic agent.
Multi-day antineoplastic therapy
Emetogenicity is classified based on the most highly emetogenic agent on each day of therapy.

Antineoplastic Agents with <u>LOW</u> Emetic Risk 10% to <30% frequency of emesis in absence of prophylaxis	
Single agent antineoplastic therapy	
Amifostine $\leq 300 \text{ mg/m}^2$	Methotrexate $>50 \text{ mg/m}^2$ to $<250 \text{ mg/m}^2$
Amsacrine	
Bexarotene	
Busulfan (oral)	Mitomycin
Capecitabine	Mitoxantrone
Cytarabine $\leq 200 \text{ mg/m}^2$	Nilotinib
Docetaxel	Paclitaxel
Doxorubicin (liposomal)	Paclitaxel-albumin
Etoposide	Pemetrexed
Fludarabine (oral)	Teniposide
5-Fluorouracil	Thiotepa $<300 \text{ mg/m}^2$
Gemcitabine	Topotecan
Ixabepilone	Vorinostat

Antineoplastic Agents with <u>MINIMAL</u> Emetic Risk <10% frequency of emesis in absence of prophylaxis		
Single agent antineoplastic therapy		
Alemtuzumab	Erlotinib	Rituximab
Alpha interferon	Fludarabine	Sorafenib
Asparaginase (IM or IV)	Gefitinib	Sunitinib
Bevacizumab	Gemtuzumab ozogamicin	Temsirolimus
Bleomycin	Hydroxyurea (oral)	Thalidomide
Bortezomib	Lapatinib	Thioguanine (oral)
Cetuximab	Lenalidomide	Trastuzumab
Chlorambucil (oral)	Melphalan (oral low-dose)	Valrubicin
Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine)	Mercaptopurine (oral)	Vinblastine
Dasatinib	Methotrexate $\leq 50 \text{ mg/m}^2$	Vincristine
Decitabine	Nelarabine	Vindesine
Denileukin diftitox	Panitumumab	Vinorelbine
Dexrazoxane	Pentostatin	
For multiple agent and multi-day antineoplastic therapy – Please refer to recommendations in Low emetic risk table.		

Interacciones agentes antineoplásicos con Aprepitant

Appendix H: Table of Antineoplastic Agents Known or Suspected to Interact With Aprepitant/Fosaprepitant

Table H.1: Summary of reports of aprepitant - antineoplastic agent interactions

ANTINEOPLASTIC AGENT	NATURE OF INTERACTION
Cyclophosphamide ^{1,2}	Inhibition of bioactivation of cyclophosphamide resulted in mean 5% decreased exposure to 4-hydroxycyclophosphamide. ¹ No statistically significant differences in mean cyclophosphamide, hydroxycyclophosphamide or carboxyethylphosphoramide mustard area under the curve though considerable interindividual variability observed (coefficient of variation: 57%). ²
Docetaxel ³	No statistically significant differences in docetaxel mean area under the curve, mean maximum plasma concentration or mean plasma clearance.
Ifosfamide ^{4,5,6,7}	Possible association with increased risk of neurotoxicity. Mechanism not determined.
Melphalan ⁸	No statistically significant differences in mean elimination half-life, maximum concentration, area under the curve, volume of distribution, total body clearance, or residence time.
Thiotepa ¹	Mean clearance of thiotepa to tepa 33% lower resulting in a mean 15% higher total thiotepa exposure and mean 20% lower tepa exposure.
Vinorelbine ⁹	No statistically significant differences in mean area under the curve.

Table H.2: List of antineoplastic agents whose dose intensity has the potential to be altered when given together with aprepitant.^{10,11} Aprepitant is a weak inhibitor of CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 and 2E1; a moderate inhibitor of CYP3A4; a weak inducer of CYP3A4 and a mild inducer of CYP2C9. Note: this list is not exhaustive.

ANTINEOPLASTIC AGENT	RATIONALE FOR POTENTIAL INTERACTION
Bortezomib	CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 substrate
Busulfan	CYP3A4 substrate
Dasatinib	CYP3A4 substrate
Daunorubicin	CYP3A4 substrate
Doxorubicin	CYP3A4 substrate
Etoposide	CYP3A4 substrate
Imatinib	CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 substrate; CYP3A4 inhibitor
Irinotecan	CYP3A4 substrate and inhibitor
Lapatinib	CYP3A4 substrate
Nilotinib	CYP3A4 substrate
Paclitaxel	CYP3A4 and CYP2C9 substrate
Sorafenib	CYP3A4 substrate
Sutinib	CYP3A4 substrate
Tamoxifen	CYP3A4 and CYP2C9 substrate
Teniposide	CYP 3A4, CYP3A5 and CYP 2C19 substrate
Vinblastine	CYP3A4 substrate and inhibitor
Vincristine	CYP3A4 substrate and inhibitor
Vinorelbine	CYP3A4 substrate and inhibitor

Bibliografía

- 1- Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson P, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the Prevention of Acute Nausea and Vomiting due to Antineoplastic Medication in Pediatric Cancer Patients. Pediatric Oncology Group of Ontario. 2012.
- 2- PDQ® sobre los cuidados médicos de apoyo y los cuidados paliativos. PDQ Náuseas y vómitos relacionados con el tratamiento. National Cancer Institute. Actualización: 29/09/2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/nauseas/nauseas-pro-pdq>
- 3- Dupuis LL, Taddio A, Kerr EN, Kelly A, MacKeigan L. Development and validation of the pediatric nausea assessment tool for use in children receiving antineoplastic agents. Pharmacotherapy. 2006 ;26:1221-31.
- 4- Baxter AL, Watcha MF, Baxter WV, Leong T, Wyatt MM. Development and validation of a pictorial nausea rating scale for children. Pediatrics. 2011;127:1542-9