



11237
18
30

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**"METOCLOPRAMIDA-LORACEPAM VS. METOCLOPRAMIDA-
DEXAMETASONA-DIFENHIDRAMINA EN EL MANEJO
ANTIEMETICO DE LOS NIÑOS TRATADOS
CON CISPLATINO"**

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PRESENTA EL SR.

DR. ALDO BARZOLA BARRIENTOS

PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE:

PEDIATRIA MEDICA

Asesor de Tesis: Dr. Enrique López Aguilar

Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI.



IMSS
SEGURIDAD PARA TODOS

México, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

* OBJETIVOS	1
* ANTECEDENTES	2
* HIPOTESIS	7
* SUJETOS, MATERIAL Y METODOS	8
* RESULTADOS	11
* DISCUSION	21
* CONCLUSIONES	23
* BIBLIOGRAFIA	24

R E S U M E N

- * OBJETIVOS.- Identificar la eficacia terapéutica de la combinación Metoclopramida-Loracepam versus Metoclopramida-Dexametasona-Difenhidramina en el tratamiento de los vómitos en los pacientes tratados con Cis-Platino.
- * DISEÑO.- Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.
- * LUGAR.- Servicio de Oncología.Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- * PARTICIPANTES.- Todos aquellos pacientes con diagnóstico - histopatológico de cáncer y que en el esquema de quimioterapia a seguir incluyó Cis-Platino(sólo ó con otro agente antineoplásico),recibiendo el Programa antiemético A (Metoclopramida-Dexametasona-Difenhidramina)ó B(Metoclopramida-Loracepam) de manera inicial y que en el ingreso subsecuente -- cambiaron al programa alterno evaluándose en forma cuantitativa la presencia de vómitos posteriores al inicio de la - quimioterapia.
- * RESULTADOS.- Se recopilaron 14 pacientes(edad media:6.8años; rango:1-15).Se observó que el número promedio de vómitos en las 24 horas posteriores al inicio de la quimioterapia fue - 8.2(Programa A) y de 5(Programa B),y que en relación a la - Prueba T de Student para muestras dependientes obtuvo $p = 0.03$ y por la Prueba de Wilcoxon $p=0.02$. Sólo en la mayoría de los pacientes bajo el Programa B tuvieron leve sedación--siendo facilmente despertados y se encontraban orientados.
- * CONCLUSIONES.- El Programa B(Metoclopramida-Loracepam)parece tener una mejor eficacia terapéutica en el control de la emesis inducida por Cis-Platino en comparación con el Programa A(Metoclopramida-Dexametasona-Difenhidramina),lográndose por las pruebas realizadas una significancia clínica - como estadística.

A B S T R A C T

- * OBJECTIVE.- To identify the therapeutical efficacy of Metoclopramide-Lorazepam versus Metoclopramide-Dexamethasone-Dyphenhidramine in the control of Cis-Platin induced emesis.
- * DESIGN.- A randomized double-blind trial .
- * SETTING.- From the Department of Oncology. Hospital de Pediatría.Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- * PARTICIPANTS.- All those patients with a histopathologically confirmed diagnosis of cancer who have a chemotherapy schedule with Cis-Platin(alone or with another antineoplastic agent). All of them received an antiemetic Program A(Metoclopramide-Dexamethasone-Dyphenhidramine)or B(Metoclopramide-Lorazepam) as in an initial phase,but in the next hospitalization ,they received the alternate program. We analyzed the number of emesis after beginning the chemotherapy.
- * RESULTS.- We recorded 14 patients(mean age:6.8 years;range : 1-15).We observed that the average number of emesis 24 hours after beginning the chemotherapy were 8.2(Program A)and 5 (Program B).To evaluate the relationships,we utilized the student's t-test and Wilcoxon signed-rank test for paired data,and got $p=0.03$ and $p=0.02$ respectively.Most of the patients,who underwent the Program B,slept part of that day and had mild sedation,but all remained easily arousable and oriented.
- * CONCLUSIONS.- Program B(Metoclopramide-Lorazepam)seemed to have a better therapeutical efficacy in the control of Cis-Platin induced emesis,in comparison with the Program A(Metoclopramide-Dexamethasone-Dyphenhidramine),keeping clinical and statistical significance.

OBJETIVOS

A. ESPECIFICOS

1. Comparar en los pacientes tratados con Cis-Platino la frecuencia y duración de los vómitos en aquellos tratados con Metoclopramida-Loracepam ó Metoclopramida-Dexametasona-Difenhidramina.

B. GENERALES

1. Identificar la eficacia terapéutica de la combinación Metoclopramida-Loracepam versus Metoclopramida-Dexametasona-Difenhidramina en el tratamiento de los vómitos en los pacientes tratados con Cis - Platino .

ANTECEDENTES

Más del 75% de los pacientes que se someten a - tratamiento con Cis-Dicloro-Diaminoplatinum II (CDDP) cursan con episodios de náuseas y vómitos(1). Estos efectos pueden de hecho intervenir con la calidad de vida - del paciente(2);por ello,se procura su supresión ó disminución al máximo con medicamentos que sean efectivos en el manejo de la emesis secundaria al uso de Cis-platino (3,4)

Todas las emesis ocurren a través del centro - del vómito localizado en la formación reticular lateral a nivel medular.Este centro recibe estímulos aferentes de cinco fuentes:A.La zona quimiorreceptora(ZQ);B.Vía - vagal de procedencia visceral;C.Receptores cerebrales - de presión intracraneana;D.Sistema laberíntico y E.Es- - tructuras mayores del SNC(por ejemplo:sistema límbico)- (5).

La mayoría de los vómitos experimentados por - pacientes con cáncer es inducido por agentes quimioterápicos que actúan directamente en el centro del vómito ó mas comúnmente estimulan la ZQ,que es una estructura - bien definida localizada en el piso del cuarto ventrículo.La naturaleza de la interacción de estas sustancias tóxicas con la ZQ es desconocida;ya que una vez estimulada,activa el centro del vómito para producir náuseas y vómitos. Estructuralmente,la ZQ se halla compuesta -- por receptores H1 y H2,además de pensarse de que existen otros neurotransmisores tales como la Dopamina y A cetilcolina(5).En cuanto a las vías eferentes incluyen

nervios frénicos dirigidos al diafragma, nervios espinales a la musculatura abdominal y nervios viscerales al estómago y esófago; estas vías responden a la estimulación mediada en el centro del vómito y actúan provocando la emesis.

El Cis-platino es un compuesto de metal pesado complejo que no es verdaderamente un agente alquilante; sin embargo, parece ejercer sus efectos citotóxicos por platinación, un mecanismo análogo a la alquilación. Los intermediarios reactivos del Cis-platino se unen rápidamente a las proteínas y tejidos reaccionando con grupos nucleofílicos en las proteínas para formar enlaces covalentes; una vez unidas a las proteínas, los intermediarios del Cis-platino son inactivados. Sólo las estructuras del Platino libres pueden ser separadas de las formas ya ligadas por ultrafiltración del plasma y éstas son citotóxicas. La interacción del Platino con las proteínas, es una reacción que depende de tiempo, es por eso que con 2 a 4 horas, más del 90% del Platino total en el plasma está ligado a la proteína. La vida media del Platino total oscila de 1-4 días, en contraste con la no unida, la cual es la forma activa que tiene un declive más rápido con una vida media terminal menor de 1 hora. En los niños, la vida media total del Platino total y ultrafiltrable son de 44 horas y 1.3 horas respectivamente. Del 25-75% de las dosis del Cis-platino es excretada en la orina como platino total. Entre los efectos adversos que se presentan se incluyen: la nefrotoxicidad, manifestada por elevación de los azoados y alteraciones electrolíticas (especialmente hipomagnesemia); el mecanismo exacto de su nefrotoxicidad no está bien claro, pero se piensa que los pacientes experimentan una reducción en el flujo renal y filtración glomerular con la consiguiente pérdi

da de la función tubular. Los cambios son notados primariamente en el epitelio del túbulo distal y sistemas colectores. A raíz de sus efectos nefrotóxicos, el Cisplatino puede alterar su propia velocidad de excreción. Otro efecto también importante es el de ototoxicidad que parece estar en relación a una dosis acumulativa de más de 400mg/m², así como mielosupresión, fenómeno de Raynaud y reacciones de hipersensibilidad. La dosis varían ampliamente dependiendo de la patología de la enfermedad(6).

La metoclopramida(MTC)(Metoxi-2-cloro-5-procaínamida) está químicamente relacionada con la procainamida posee un efecto antiemético mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos a nivel de la ZQ. El mecanismo exacto de la acción a nivel periférico de la MTC a nivel gastrointestinal no está completamente estudiada. Probablemente su efecto sea debido a una combinación del aumento del efecto colinérgico, inhibición del efecto dopaminérgico y/o acción directa en los músculos del tracto gastrointestinal(4,7). Otras que se incluyen son: incremento del tono esofágico inferior, promover el vaciamiento gástrico, relajación del esfínter pilórico y el incremento de la peristalsis del duodeno y yeyuno. La MTC es rápidamente absorbida después de su administración y experimenta un metabolismo parcial a nivel hepático(conjugación de N 4 sulfato y glucuronidación), siendo excretada el 80% de la droga sin cambios en la orina. Su vida media aproximada es de 3-5 horas siempre y cuando las funciones renales sean normales. Para lograr efecto antiemético se recomiendan dosis que abarcan de 1 a 2mg/kg/dosis cada 2 a 6 horas, debiéndose tomar en cuenta los efectos secundarios que van desde somnolencia hasta manifestaciones de extrapiramidalismo(crisis oculogiras, retracción-

del cuello, disartria, trismus, movimientos involuntarios de la lengua y brazos, temblores y fascilaciones -- principalmente (7,8,9,10).

Otros agentes utilizados tenemos a los anti-histaminicos los cuales tienen propiedades antiemeticas; tanto el dimenhidrato y la difenhidramina son efectivos antiemeticos, que puede ser usado con algún otro de similares condiciones para potenciar su efecto o disminuir su toxicidad (por ejemplo: MTC). Su mecanismo exacto se desconoce pero parece que actúa bloqueando los impulsos laberínticos. Las dosis recomendadas oscilan en 1 ó 2 mg/kg/dosis estableciendose como dosis total administrada de: 300mg/día (11). Administrada llega a alcanzar su concentración máxima sanguínea en unas 2 horas, manteniendo ese nivel otras 2 horas y luego descendiendo con un tiempo medio plasmático de eliminación aproximadamente 2 horas; su excreción en su mayor parte es por orina en forma de productos de degradación en un tiempo de casi 24 horas. Por otro lado, el efecto antiemético de la dexametasona es desconocido, pero se piensa que sea mediada por la inhibición de la síntesis de prostanglandinas. Muchos autores han descrito su eficacia mayor si se llega a combinar con otros antiemeticos, disminuyendo el número de episodios de vómitos así como su duración (12). Buscando efectos antiemeticos se postulan dosis aproximadamente de 12mg/m²sc/día.

El Loracepam, es un agente de índole ansiolítico que pertenece al grupo de las benzodiazepinas y cuyo mecanismo de acción principal es de actuar sobre el sistema límbico mediante la actividad del ácido -- gamma-aminobutírico (G.A.B.A.) (14, 15, 16); estructuralmente se halla compuesta por un 3 hidroxí-1,4 benzodiazepina.

pina, siendo su metabolismo principalmente realizado a nivel hepático. Es ampliamente conjugada a 3-O-fenólico-glucuronido, con menos del 1% de la dosis administrada se excreta sin cambios y el 3 a 5% excretado son en forma de metabolitos oxidados ó sus glucuronidos (17,18). La dosis recomendada en la edad pediátrica es de 0.03mg/kg (máximo 2mg); sin embargo, sus efectos secundarios pueden presentarse tales como: somnolencia, amnesia y alucinaciones visuales a dosis que pueden llegar a 0.05mg/kg - (19); algunos estudios se han realizado para evaluar su farmacodinamia y farmacocinética con estudios ó pruebas psicológicas pre y post-administración, encontrándose que no existen alteraciones en la memoria a largo plazo, disminución de la atención ó alteraciones somáticas en las dosis ya especificadas (19) .

H I P O T E S I S

Ha "La combinación terapéutica de Metoclopramida-Loracepam tiene mejor eficacia antiemética que la combinación Metoclopramida -- Dexametasona-Difenhidramina en el control de los vómitos secundarios al uso de Cis-- Platino ".

Ho "La combinación terapéutica de Metoclopramida-Loracepam no tiene mejor eficacia antiemética que la combinación Metoclopramida - Dexametasona-Difenhidramina en el control de los vómitos secundarios al uso de Cis-- Platino ".

S U J E T O S , M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se admitieron como criterios de inclusión to dos aquellos pacientes que ingresaron al Servicio de On cología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico histopatológico de cáncer y que en el - esquema de quimioterapia a seguir se incluyó la utiliza ción de Cis-Platino durante el período comprendido en-- tre el 01.Abril.1991 al 30.Noviembre.1991. Como crite-- rios de exclusión fueron los siguientes :

- 1.Padecimientos primarios de Sistema Nervioso Central - que produzcan como causa directa la presencia de náuseas y/o vómitos.
- 2.Pacientes quienes hayan recibido algún tratamiento an tiemético 24 horas antes del inicio de la quimiotera pia.
- 3.Pacientes con datos de alteraciones metastásicas a ni vel de Sistema Nervioso Central, padecimientos convul sivos, que reciban drogas psicoactivas, etc.

Y como criterios de eliminación:

- 1.Aquellos pacientes que durante el manejo antiemético- presentaron efectos secundarios al uso de Metoclopra mida a dosis altas(extrapiramidalismo).

Todos los pacientes recibieron sobrehidrata ción con líquidos calculados a 3000ml/m²sc/día, asi como las medidas inherentes al uso de Cis-Platino(pruebas de funcionamiento hepático y renales adecuadas, cuenta de --

plaquetas $> 100000\text{mm}^3$, Hb $> 9\text{gr/dl}$ y cuenta de neutrófilos absolutos $> 1500/\text{mm}^3$. El consentimiento informado fue obtenido de todos los pacientes antes de ingresar al estudio.

Los pacientes recibieron el tratamiento antiemético de manera aleatoria y que en los ingresos subsecuentes cambiaron de programa, esto es, el paciente # 1 inició al azar con el programa A ó B y en el internamiento siguiente recibió el programa alterno.

Se les dividió en 2 programas :

PROGRAMA A : Pacientes que recibieron Cis-Platino (sólo ó en combinación con alguna otra droga antineoplásica), en quienes el manejo de la emesis fue a base de: Metoclopramida a $1\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$ administrado vía intravenosa 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia, 30 y 90 minutos después, combinado con Dexametasona a $12\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{día}$ dividido cada 6 horas - por 4 dosis y Difenhidramina a $2\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$ cada 8 horas - por 3 dosis (ambos administrados por vía intravenosa), así como un placebo por vía bucal .

PROGRAMA B : Pacientes que recibieron Cis-Platino (sólo ó en combinación con alguna otra droga antineoplásica), en quienes el manejo de la emesis fue a base de: Metoclopramida a las dosis antes mencionadas; esta vez combinado con LoraCepam a $0.03\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$ (máximo 2mg como dosis total administrada), - - vía bucal 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

A todos los pacientes se les evaluó en for-

ma cuantitativa la presencia de vómitos a intervalos de cada 8 horas posteriores al inicio de la quimioterapia. Para documentar la eficacia del tratamiento, se impartieron las siguientes definiciones :

NAUSEA....."Malestar a nivel gástrico con tendencia a la incinacion al vómito".

VOMITO....."Expulsión del contenido gástrico a través de la cavidad oral". Un nuevo episodio de vómito fue considerado si solamente se presentase -- con un intervalo de 2 minutos después del episodio anterior, de lo contrario es considerado como parte del primero.

De acuerdo a lo anterior, se evaluó los siguientes aspectos :

FRECUENCIA.- descrita como la presencia ó ausencia de vómitos posteriores a la administración de la quimioterapia --- cuantificados en un intervalo de cada 8 horas.

DURACION.- Definido como aquel lapso de tiempo en que duraron estas manifestaciones(vómitos).

Se efectuaron un análisis descriptivo de cada una de las variables para cada uno de los programas, así como también la Prueba de T de Student para muestras dependientes , Pruebas no paramétricas (Wilcoxon), y análisis de varianza .

RESULTADOS

Se recopilaron 14 pacientes evaluables cuyas edades oscilaron entre el año y los quince años de edad y cuya distribución según el sexo : 7 correspondían al femenino (50%) y 7 al masculino(50%). Presentando todos ellos tipos - diferentes de afección oncológica como se aprecia en la Tabla N°3, no importando el tiempo de evolución ni la severidad del proceso ó las condiciones generales del paciente (estado nutricional).

Los esquemas de quimioterapia empleadas fueron todos ellos a base de Cis-Platino(correspondiendo en un 79% dosis iguales ó mayores de 100mg/m²sc y el resto inferiores a esta cifra), no pudiendose administrar por sí solo(como fue nuestra intención inicial), ya que los protocolos de manejo para cada una de las afecciones oncológicas implican el uso de otras drogas antineoplásicas, siendo la más comúnmente utilizada : EPIRRUBICINA(hasta en el 50% de los casos). Los demás medicamentos antineoplásicos se observan en la Tabla - N°4 y N°5, así como en los grupos de edad en quienes se aplicaron.

La frecuencia y severidad de las náuseas no pudieron ser determinadas en el grupo de edad en que se efectuó el estudio, ya que estas variables dependen principalmente del reporte del propio paciente, más que de una valoración por un observador, por lo que el análisis que prosigue se enfoca a la frecuencia y duración de los vómitos.

De acuerdo al análisis descriptivo de los casos, la edad promedio de los pacientes fue de 6.85 años (con una DE de 5.03 años y una mediana de 5.5 años). Se observó que en el Programa A el número promedio de vómitos en las primeras 8 horas posteriores al inicio de quimioterapia fue de 5.1; entre las 8 y 16 horas de 2.4 y entre las 16 y 24 horas de 0.6 respectivamente. Mientras que por otro lado, para los pacientes manejados con el programa B, el número promedio de vómitos en las primeras 8 horas fue de 3.2; entre las 8 y 16 horas de 1.1 y entre las 16 y 24 horas de 0.5 .

El número promedio de vómitos en las primeras 24 horas posteriores al inicio de la quimioterapia fue de 8.2 (Programa A) y de 5 (Programa B) y que en relación a la Prueba T de Student para muestras dependientes obtuvo una $p=0.03$ y analizando estos datos mediante la Prueba de Wilcoxon obtuvo una $p = 0.02$.

En relación al análisis de varianza, se encontró que no hubo una diferencia significativa entre los tratamientos utilizados, pero sí en el lapso de tiempo en que se administraron posteriormente al inicio de la quimioterapia.

La mayoría de los pacientes en cuyo tratamiento antiemético incluyó el manejo con Loracepam, experimentaron leve sedación y durmieron parte de ese día, pero todos ellos eran fácilmente despertados y se encontraban orientados. No -

hubo ningún reporte en relación a datos de extrapiramidalismo ó otros efectos secundarios al empleo de Metoclopramida a las dosis administradas.

Además hay que hacer mención que los pacientes expresaron mejor tolerancia a la quimioterapia administrada, cuando se utilizó el Programa antiemético B . Esto, posterior al haberse empleado los 2 programas alternos .

ESTUDIOS PREVIOS EVALUANDO NAUSEAS Y VOMITOS EN PACIENTES ONCOLOGICOS.

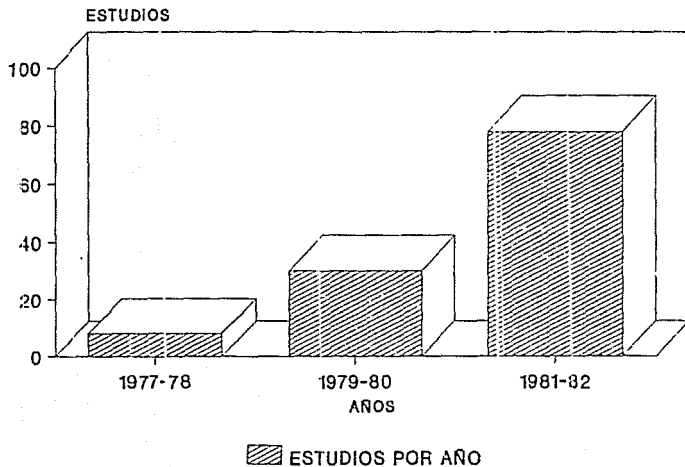


TABLA 1

C A R A C T E R I S T I C A S D E
 L O S P A C I E N T E S

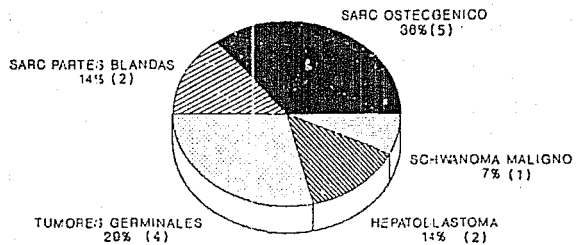
* N° DE PACIENTES	:	14	.
* EDAD (AÑOS)			
PROMEDIO	:	6.85	.
MEDIANA	:	5.5	.
RANGO	:	1 - 15	.
D.E.	:	5.03	.
* SEXO			
MASCULINO	:	7 (50%)	.
FEMENINO	:	7 (50%)	.

D.E.(Desviación estándar).

T A B L A N ° 2

TIPOS DE CANCER

TABLA # 3



ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

* CDDP / VBL / BLEO 2	(14.2%) .
* CDDP /VP-16 3	(21.5%) .
* CDDP /EPI 7	(50%) .
* CDDP /CFA /EPI /VCR 1	(7.1%) .
* CDDP /CFA / EPI 1	(7.1%) .

CDDPCIS-PLATINO .
VBLVINBLASTINA .
BLEOBLEOMICINA .
VP-16E ^{TO} OPOSIDO .
EPIEPIRUBICINA .
CFACICLOFOSFAMIDA .
VCRVINCRISTINA .

TABLA N° 4

D O S I S D E C I S P L A T I N O

< 100mg / m ² sc	:	3 (21.4%) .
≥ 100mg / m ² sc	:	11 (78.6%) .

O T R A S D R O G A S A N T I N E O P L A S I C A S

EPÍRRUBICINA	:	9 . .
CICLOFOSFAMIDA	:	2 .
VP-16	:	3 .
VINBLASTINA	:	2 .
BLEOMICINA	:	2 .
VINCRISTINA	:	1 .

TABLA N° 5

B A S E D E D A T O S

<u>PACIENTE N°</u>	<u>EDAD</u>	<u>REGIMEN DE QT</u>
1	2 años	CDDP/VBL/BLEO
2	4 años	CDDP/VP 16
3	10 años	CDDP/VBL/BLEO
4	7 años	CDDP/EPI
5	2 años	CDDP/CFA/EPI/VCR
6	15 años	CDDP/VP-16
7	15 años	CDDP/EPI
8	6 años	CDDP/EPI
9	2 años	CDDP/CFA/EPI
10	5 años	CDDP/EPI
11	13 años	CDDP/EPI
12	11 años	CDDP/VP-16
13	1 año	CDDP/EPI
14	3 año	CDDP/EPI

CDDP = CISPLATINO
VBL = VINBLASTINA
BLEO = BLEOMICINA
VP-16 = ETOPOSIDO
EPI = EPIRRUBICINA
CFA = CICLOFOSFAMIDA
VCR = VINCRISTINA

TABLA N° 6

ESTA TABLA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESPUESTA ANTIEMETICA EN HORAS
POSTERIORES A INICIO DE QT

		PROGRAMA A <u>MTC/DEXA/DIFEN</u>	PROGRAMA B <u>MTC/LOR</u>
N ° D E V O M I T O S	0 - 8 hr	\bar{X} : 5.14	\bar{X} : 3.2
	8 - 16 hr	\bar{X} : 2.42	\bar{X} : 1.1
	16 - 24 hr	\bar{X} : 0.64	\bar{X} : 0.57
	<u>T O T A L</u>	: 8.2	5.00

TABLA N°7

- * MTC : METOCLOPRAMIDA .
- * DEXA : DEXAMETASONA .
- * DIFEN : DIFENHIDRAMINA .
- * LOR : LORACEPAM .

D I S C U S I O N

Muchos reportes han documentado el hecho de que las náuseas y vómitos relacionados con el uso de quimioterapia, son los mayores efectos colaterales del tratamiento del cáncer en la infancia. Sin embargo, existe realmente poca información con respecto a la eficacia y toxicidad de los agentes antieméticos usualmente empleados; es más, la mayoría de las combinaciones existentes a la actualidad provienen de la experiencia en la población adulta.

Se han descrito una serie diversa de combinaciones, en las que se incluyen el uso de fenotiacinas, butirofenonas, corticosteroides, antihistamínicos e incluso derivados del Cannabis, para el manejo antiemético.

De acuerdo a la recopilación de los agentes antineoplásicos más utilizados en pediatría, el Cis-Platino es el que más frecuentemente ocasiona náuseas y vómitos refractarios, interfiriendo con la calidad de vida de los pacientes.

Dentro de los medicamentos antieméticos utilizados tenemos entre ellos a la Metoclopramida la cual actúa a nivel central inhibiendo los receptores dopaminérgicos de la zona quimiorreceptora al centro del vómito. Pero no todos los vómitos ocurren bajo esta modalidad, sino también por la estimulación aferente al sistema laberíntico, para lo cual se cree que los derivados antihistamínicos ejercen su efecto bloqueador. Los esteroides, por otro lado, tienen su acción inhibiendo la síntesis de prostanglandinas, la cual se potencializa cuan-

do se combina con otros agentes antieméticos. Finalmente, el - Loracepam además de lo mencionado, posee propiedades ansiolíticas, amnésicas y antieméticas, siendo su mecanismo, el actuar sobre el sistema límbico mediante la actividad del ácido -- gamma-aminobutírico, teniendo un tiempo de vida de 16 horas. Parece ser segura, y no se ha demostrado que tenga algún efecto depresor sobre el sistema respiratorio. De hecho, por sus propiedades mencionadas, hace atractivo su uso en niños pequeños ya que la severidad de las náuseas y vómitos parece estar influenciada fuertemente por el nivel de ansiedad individual del niño y otros factores psicológicos y ambientales.

El esquema que proponemos (Metoclopramida - Loracepam) parece tener una mejor eficacia terapéutica en el control de la emesis inducida por el uso de Cis-Platino en comparación con la combinación usualmente utilizada (Metoclopramida - Dexametasona - Difenhidramina), demostrándose que de acuerdo a los resultados tuvo una significancia - tanto clínica como estadística, para el número de vómitos - cuantificados 24 horas posteriores a la quimioterapia (esto siendo analizado mediante pruebas no paramétricas y para -- muestras dependientes).

Aunque la población estudiada de nuestro estudio fue pequeña, parece haberse encontrado una mejor tolerancia a los esquemas de terapia: antineoplásica empleados cuando se utiliza el Programa antiemético B (Metoclopramida - Loracepam , por lo que el trabajo aún continúa siendo utilizado en el Servicio de Oncología Pediátrica.

C O N C L U S I O N E S

Nuestros hallazgos parecen demostrar que los pacientes que recibieron la combinación terapéutica de Metoclopramida-Loracepam tuvieron menos episodios y duración de los vómitos en comparación con aquellos que recibieron la combinación terapéutica de Metoclopramida-Dexametasona-Difenhidramina, obteniéndose una significancia tanto clínica como estadística ($p < 0.05$).

Como se esperaba, la sedación fue más comúnmente observada en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento antiemético que incluía el Loracepam, sin embargo, este efecto fue de leve intensidad.

No se reportaron datos de extrapiramidalismo para los pacientes que se sometieron a ambas combinaciones, sin embargo, para aquellos que recibieron el Programa B (Metoclopramida-Loracepam), estas manifestaciones no se llevaron a cabo probablemente porque esta última droga ayuda a controlar estos efectos secundarios, facilitando la transmisión del ácido gamma-aminobutírico (G.A.B.A) y logrando prevenir la acción farmacológica del antagonismo dopaminérgico de la Metoclopramida.

B I B L I O G R A F I A

1. Jacob L, Lazo J, Hawrot E. PHARMACOLOGY IN CANCER CHEMOTHERAPY. 3th Edition. Pasadena, EUA . A Wiley Publication 1984.
2. Altmaier E, Ross W, Moore K. A PILOT INVESTIGATION OF PSYCHOLOGIC FUNCTIONING WITH ANTICIPATING VOMITING. Cancer 1982; 49 : 201-204.
3. Gralla R, Itri T, Pisko S. ANTIEMETIC EFFICACY OF HIGH DOSE METOCLOPRAMIDE. N Eng J Med 1981; 305:905-909.
4. Strum S, McDered J, Pileggi J. INTRAVENOUS METOCLOPRAMIDE: PREVENTION OF CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING .A PRELIMINARY INVESTIGATION. Cancer 1984; 53:1432-1439.
5. Lazlo J. EMESIS AS A CRITICAL PROBLEM IN CHEMOTHERAPY. N Eng J Med 1981; 305:948-949.
6. Krebs H, Myers M, Wheelock J, Goplerud D. COMBINATION ANTIEMETIC THERAPY IN CISPLATIN INDUCED NAUSEA AND VOMITING. Cancer 1985; 55:2545-2548.
7. Singh R, Sachdev H. METOCLOPRAMIDE. Indian Pediatrics 1988; 25:993-996.
8. Meyer B, Lewin M, Drayer D. OPTIMIZING METOCLOPRAMIDE CONTROL OF CISPLATIN - INDUCED EMESIS. Ann Intern Med 1984; 100:393-395.
9. Eyre M, Ward J. CONTROL OF CANCER CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING. Cancer 1984; 54:2642-2648.
10. Terrin B, Mc Williams N, Maüer H. SIDE EFFECTS OF METOCLOPRAMIDE AS A ANTIEMETIC IN CHILDHOOD CANCER CHEMOTHERAPY. J Pediatr 1984; 104:138-140.
11. Siegel L, Lomgo D. THE CONTROL OF CHEMOTHERAPY INDUCED EMESIS. Ann Intern Med 1981; 95:352-357.
12. Sumer T, Abu-Melha A, Magbool G. DEXAMETHASONE AS A ANTIEMETIC IN CHILDREN RECEIVING CIS-PLATIN. Am J Hematol Oncol 1988; 10:126-128.
13. Morrow G. THE ASSESMENT OF NAUSEA AND VOMITING. Cancer - 1984; 53:2267-2278.

14. Kris M, Gralla R, Clark R. CONSECUTIVE DOSE-FINDING TRIAL ADDING LORAZEPAM TO THE COMBINATION OF METOCLOPRAMIDE - PLUS DEXAMETHASONE: IMPROVED SUBJECTIVE EFFECTIVENESS OVER THE COMBINATION OF DYPHENHIDRAMINE PLUS METOCLOPRAMIDE PLUS DEXAMETHASONE. Cancer Treat Rep 1985;65:1257-1262.
15. Gordon C, Pazdur R, Zicarelli A, Cummings G, Al-Sarraf M. METOCLOPRAMIDE VERSUS METOCLOPRAMIDE AND LORAZEPAM. SUPERIORITY OF COMBINED THERAPY IN THE CONTROL OF CISPLATIN INDUCED EMESIS. Cancer 1989;63:578-582.
16. Burtless R, Astlwey B. LORAZEPAM IN CHILDREN. Br Anaesth 1983;55:275-279.
17. Herman R, Van Pham D, Szakacs C. DISPOSITION OF LORAZEPAM - IN HUMAN BEINGS: ENTEROHEPATIC RECIRCULATION AND FIRST PASS EFFECT. Clin Pharmacol 1989;46:18-26.
18. Gleenblatt D, Schillings R, Kyriakopoulos A. CLINICAL PHARMACOKINETICS OF LORAZEPAM. I. ABSORPTION AND DISPOSITION OF ORAL 14 C LORAZEPAM. Clin Pharmacol Ther 1976;20:329-341.
19. Relling M, Raymond M, Dodge R. LORAZEPAM PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS IN CHILDREN. J Pediatr 1989;114 : 641-646.
20. Olver I, Simon R, Aisner J. ANTIEMETIC STUDIES: A METHODOLOGICAL DISCUSSION. Cancer Treat Rep 1986;70:555-562.
21. Van Hoff J, Hockeberry-Eaton J, Patterson K. SURVEY OF ANTIEMETIC USE IN CHILDREN WITH CANCER. AJCD 1991;145 : 773-778.