

11237

96  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

METOCLOPRAMIDA MAS DEXAMETASONA COMPARADAS CON  
ONDANSETRON PARA PREVENIR LA NAUSEA Y EL VOMITO EN  
NIÑOS CON PADECIMIENTOS ONCOLOGICOS TRATADOS CON  
POLIQUIMIOTERAPIA.

### TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A  
DR. MAURICIO ROSALES PAREDES

Investigador principal  
DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ

0280725



MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON  
ALLA DE ORIGEN



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

CENTRO MEDICO LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL

Unidad de Enseñanza  
A Nivel de

*[Handwritten signature]*



HOSPITAL GENERAL  
CENTRO MEDICO LA RAZA  
Unidad de Enseñanza  
A Nivel de

FACULTAD DE MEDICINA  
Sec. de Ser/vs. Escolares  
1 JUN. 23 2000  
Unidad de Servicios Escolares  
BP de ( Posgrado )

Dra. MARTHA AGUILAR MARTINEZ.

Investigador principal.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Aguilar Martinez', written over a circular stamp or seal.

METOCLOPRAMIDA MAS DEXAMETASONA COMPARADAS CON ONDANSETRON  
PARA PREVENIR LA NAUSEA Y EL VOMITO EN NIÑOS  
CON PADECIMIENTOS ONCOLOGICOS TRATADOS CON POLIQUIMIOTERAPIA.

Presenta.

Dr.MAURICIO ROSALES PAREDES.

Investigador principal.

Dra.MARTHA AGUILAR MARTINEZ.

A mi MADRE:

Maravillosa persona,

buena y bondadosa,

Gracias por toda tu

ayuda.

INDICE.

	Pág.
Introducción .....	1
Material y Métodos .....	5
Resultados .....	7
Discusión .....	14
Bibliografía .....	16

## INTRODUCCION.

La náusea y el vómito continúan representando un problema en los pacientes tratados con quimioterapia principalmente a base de cis-platino (cis-dicloro-diamino-platinum), considerado uno de los agentes con mas poder emetogénico.

Se han logrado importantes progresos para entender los mecanismos neurofisiológicos y neurofarmacológicos implicados en la producción de la náusea y el vómito, así como de los mecanismos por los cuales los antieméticos inhiben los efectos colaterales y de los centros nerviosos que participan en su producción. El cis-platino es un agente quimioterapéutico considerado esencial y es utilizado actualmente como parte del tratamiento de cáncer en niños y adultos, principalmente en neoplasias sólidas como: osteosarcoma, retinoblastoma tumor de Wilms, de Ewing, tumores de cabeza, cuello, ovarios, testículos y otros, sus principales efectos tóxicos son desórdenes hidroelectrolíticos, lesión tubular renal irreversible, ototoxicidad y mielosupresión.

El mecanismo por el cual el cis platino induce náusea y vómito aún no esta bien establecido, experiencias en perros sugieren que produce disrrupción y ritmicidad antiperistáltica en el tubo digestivo, causando en las primeras horas posteriores a su administración se presente el vómito.

La valoración de la eficacia de muchos antieméticos es difícil ya que pueden presentarse factores que alteren su comportamiento como son los agentes quimioterapéuticos asociados, la dosis, edad del paciente y enfermedades intercurrentes.

(1-6,16).



La mayoría de los estudios son realizados en adultos y pocos son los que incluyen niños, de ahí la importancia de conocer y obtener resultados favorables con nuevos antieméticos en el tratamiento de pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos y así poder contar con otras alternativas de tratamiento para la náusea y el vómito secundarios a la quimioterapia. La administración de antieméticos demuestra que deben ser administrados antes de iniciar la quimioterapia citotóxica ya que se ha demostrado que una vez que la náusea y el vómito se han instalado ya no se logra abortar el ataque.

(7,8,10,13,15).

Por muchos años se han efectuado investigaciones acerca de la efectividad de los antieméticos utilizados, ya sea solos o combinados con otras drogas, la metoclopramida es uno de los más efectivos y se ha utilizado en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica con cis-platino, tanto adultos como en niños, solo que en estos últimos son pocos los estudios efectuados. El inconveniente son los efectos secundarios que produce, principalmente de tipo extrapiramidales, por lo que algunos autores la asocian con otras drogas como la difenhidramina, algunos con fines de prevención y otros para tratamiento de la intoxicación (1,11,16,18,20).

Otros estudios demuestran que los corticoesteroides (dexametasona) dentro de sus efectos al inhibir la actividad citotóxica natural de las células, utilizados solos o combinados con antieméticos ejercen una importante disminución de la náusea y el vómito en los pacientes que reciben quimioterapia con cis-platino (5,6,8,9,11,13).

Dentro de los recientes medicamentos antieméticos se encuentra el ondansetrón, un potente y selectivo antagonista de los receptores 5-hidroxitriptamina<sub>3</sub> (5HT<sub>3</sub>) previniendo el vómito secundario a la quimioterapia por antagonismo de la acción de la 5-hidroxitriptamina (5HT) a los receptores 5HT<sub>3</sub> en las neuronas aferentes vagales que inervan el tracto gastrointestinal y los del centro regulador del vómito. También es un antagonista de la serotonina, siendo efectivo en el control de la náusea y el vómito asociados a la quimioterapia (2,4,14,20).

El tropisetron es el último antiemético lanzado al mercado al parecer mostrando efectividad en la prevención de la náusea y el vómito secundarios al uso de quimioterapia altamente emetogénica, desconociéndose por el momento estudios comparativos en niños (21).

El presente estudio se realizó para conocer la utilidad de nuevos esquemas de tratamiento antiemético en la prevención de la náusea y el vómito en niños de seis meses a 15 años de edad con padecimientos oncológicos que recibieron cis-platino como parte de su tratamiento quimioterapéutico. En el Hospital General del Centro Médico "La Raza", dentro del servicio de oncología pediátrica el 95% de los niños que se les administra quimioterapia con cis-platino como parte de su tratamiento presentan náusea y vómito a pesar de que reciben el esquema convencional antiemético a base de metoclopramida más dexametasona, causando diversos trastornos hidroelectrolíticos que agravan su estado de salud y prolongan su estancia hospitalaria.

Por esta razón, con base en estudios publicados en la literatura mundial donse se ha manejado ondansetrón solo o combinado con dexametasona, observandose resultados satisfactorios tanto en adultos como en niños, se quiso comparar la utilidad del esquema convencional antiemético de metoclopramida más dexametasona contra el ondansetrón en la población infantil con la finalidad de disminuir o prevenir la náusea y el vómito secundarios a la poliquimioterapia.

## MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 42 pacientes oncológicos que ingresaron al servicio de Oncología pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza", en el período comprendido del 27 de junio al 30 de octubre de 1993 que recibieron cis-platino como parte de su tratamiento quimioterapéutico, los criterios de inclusión fueron: edad de seis meses a 15 años, sexo femenino o masculino, diagnóstico de un padecimiento oncológico. No se incluyó a quienes recibieron 24 horas antes de su ingreso antieméticos diferentes a los del estudio, que la causa de la náusea y/o vómito fuese secundaria a trastornos gastrointestinales o neurológicos, así como aquellos pacientes cuyos padres no autorizaron la participación en el estudio, durante el curso del estudio se excluyó a los pacientes que por alguna razón se les suspendió la vía oral. Para cada paciente se llenó una hoja de registro, donde se especificaron los siguientes datos: nombre, edad, sexo, diagnóstico, esquema antiemético utilizado, valoración antiemética posterior así como la intensidad de la náusea. Todos los pacientes llevaron hoja de control de líquidos, se les sobrehidrató con líquidos parenterales 24 horas previas al inicio de la infusión de cis-platino, calculados a 3,000mL/m<sup>2</sup> de S.C/día, suspendiéndose 24 horas posteriores al paso del mismo.

Se dividieron en dos grupos manejados con los siguientes tratamientos antieméticos:

Grupo A: metoclopramida más dexametasona.

Dosis: metoclopramida: 0.5mg/K/día repartida en tres dosis IV

dexametasona:0.5mg/K sin rebasar 8mg por dosis, dividida en cuatro dosis IV. Ambos medicamentos se iniciaron 24 horas previas a la infusión de cis-platino, suspendiendose 24 horas después del paso del mismo.

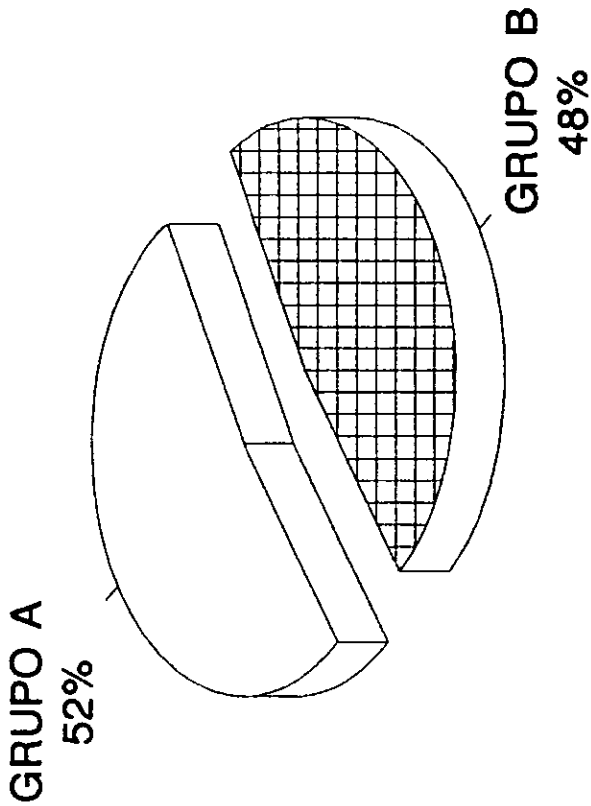
Grupo B: ondansetrón:5mg/m<sup>2</sup> de S.C/dosis, en tres dosis por un solo día, administrandose la primera dosis IV diluida en 20mL de solución glucosado al 5% en infusión de 10 minutos iniciandose 30 minutos previos a la infusión del cis-platino, las otras dos dosis se administraron vía oral cada 8 horas. Al finalizar el ciclo completo de quimioterapia, siendo 24 horas después de la infusión de cis-platino, se efectuó la evaluación antiemética que consistió en verificar la intensidad de la náusea calificandola como leve, moderada y severa, así como el número de vómitos presentados, agrupandolos de: 0,1-5, 6-10 y más de 10. Todos los pacientes recibieron dosis única de cis-platino, calculada en 120mg/m<sup>2</sup> de S.C, administrado en infusión continua de tres horas, solo o asociado a otros agentes quimioterapéuticos como VP-16, -epirrubicina y ciclofosfamida.

La información se recolectó y se proceso estadísticamente mediante medidas de tendencia central y una T de Student para dos muestras independientes con un valor alfa de 0.05.

RESULTADOS.

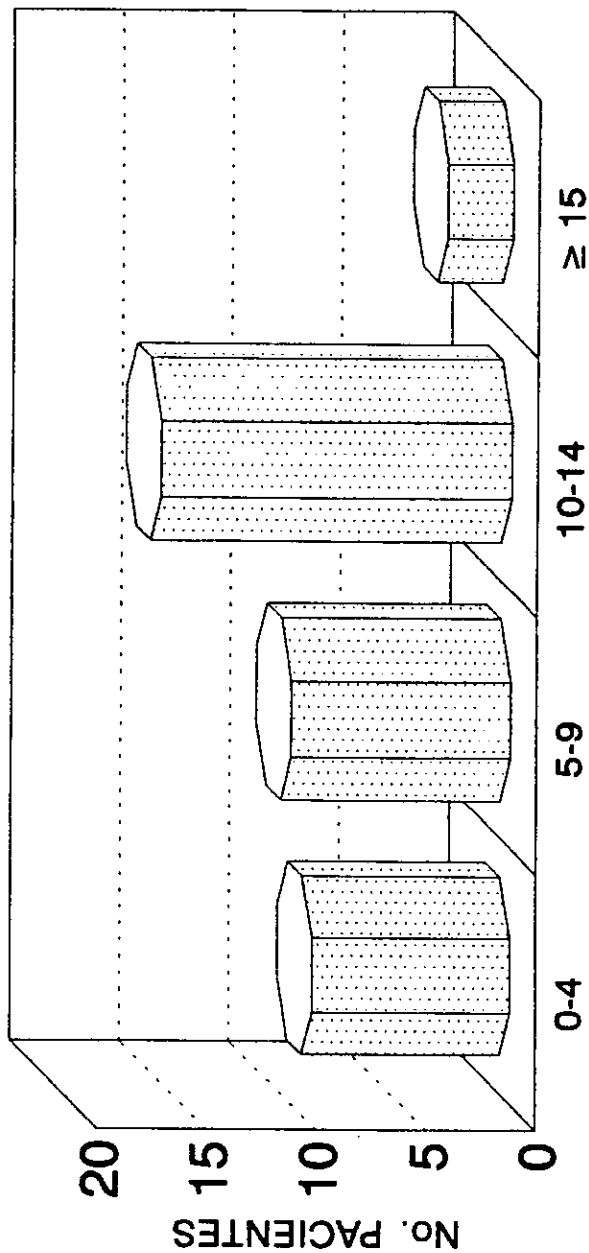
De los 42 pacientes estudiados 22 (52%) correspondieron al grupo A y los otros 20 (48%) al grupo B (gráfica No.1), la edad promedio fué de 8.9 años con una mínima de 1.6 y máxima de 14.7 años (gráfica No.2). En relación al sexo predominó el masculino sobre el femenino con una proporción de 1.6 a 1 (gráfica No.3). Los tumores más frecuentes fueron los sólidos y de estos los óseos en un 24% (gráfica No.4). En la evaluación de la náusea y el vómito se observó que los pacientes del grupo A presentaron un mayor número de vómitos con promedio de 7.1 por paciente y náusea leve, en los del grupo B el promedio de vómitos fué de 2.5 y al igual que en el grupo A la náusea fué leve con cada ciclo de quimioterapia recibida (gráfica No.5 y tabla No.1).

# DISTRIBUCION POR GRUPOS



Gráfica No. 1

# DISTRIBUCION POR EDAD



AÑOS

EDAD PROMEDIO = 8.9 AÑOS

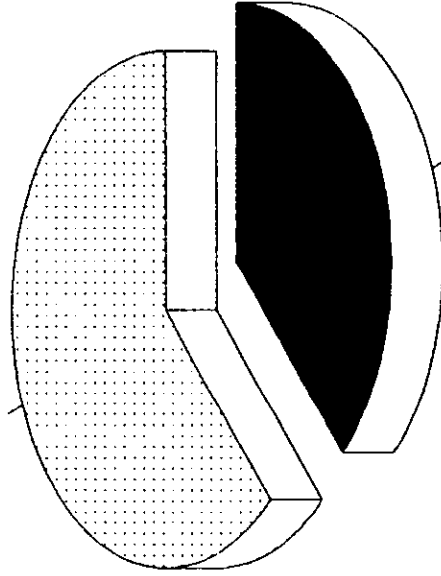
Gráfica No. 2

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



# DISTRIBUCION POR SEXO

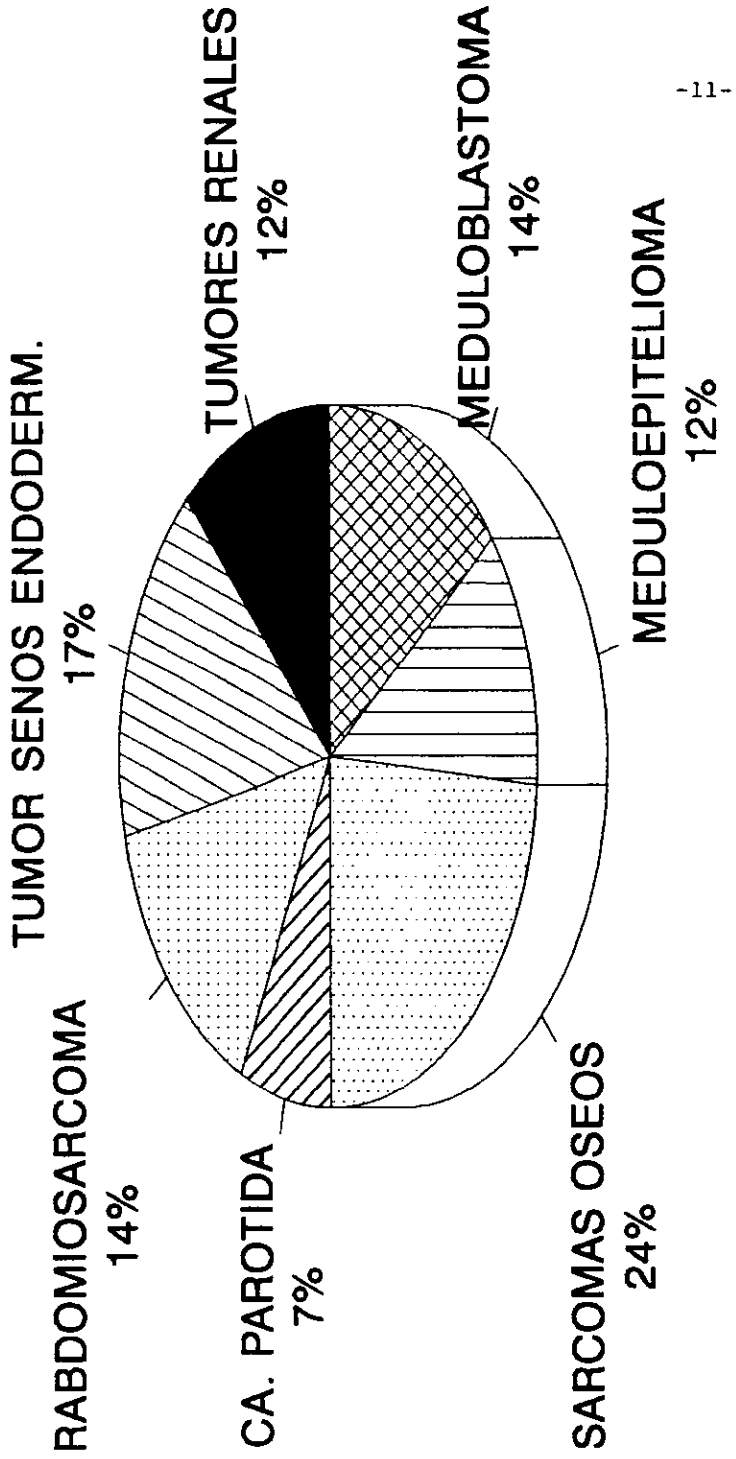
MASCULINO 26  
62%



FEMENINO 16  
38%

Gráfica No. 3

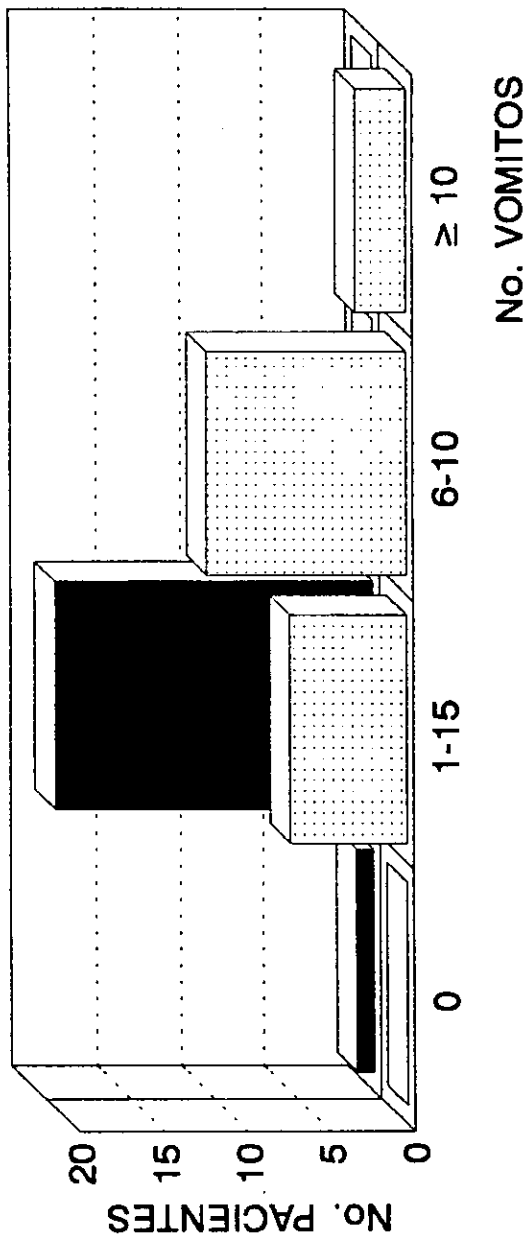
# DISTRIBUCION POR PADECIMIENTO



Gráfica No. 4

# COMPARACION TERAPEUTICA

METOCLOPRAMIDA + DEXAMETASONA vs. ONDASETRON  
(VOMITO)



GRUPO A ■ GRUPO B

Gráfica No. 5

# COMPARACION TERAPEUTICA

METOCLOPRAMIDA + DEXAMETASONA vs ONDASETRON  
(NAUSEA)

NAUSEA	LEVE	MODERADA	SEVERA
GRUPO A	10	9	3
GRUPO B	15	5	0
TOTAL	25	14	3
			42

TABLA No. 1

## DISCUSION.

En el presente estudio encontramos resultados similares a los que ya había descrito Michel Marti y colaboradores en 1990, al estudiar 97 pacientes con un método doble ciego, donde concluyeron que el ondansetrón es más eficaz que la metoclopramida en el control de la náusea y el vómito inducidos por cis-platino. Sin embargo nosotros no observamos ninguna de la sintomatología secundaria que encontraron ellos como cefalea, sedación y diarrea(1).

En 1991 Smith y colaboradores en un estudio de 31 pacientes demostraron que el ondansetrón combinado con dexametasona constituye un efectivo antiemético profiláctico en los pacientes que reciben quimioterapia con altas dosis de cis-platino comparado con ondansetrón solo, observando mínimos efectos secundarios y buena tolerancia a la vía oral(12,13) por lo tanto si nosotros observamos buenos resultados con ondansetrón solo, posteriormente se podría usar dicha combinación y aumentar el beneficio a los pacientes.

Otros investigadores como Saukop y colaboradores (16) concluyeron en un estudio de 160 pacientes adultos que el ondansetrón es significativamente superior a la metoclopramida en el control de la náusea y el vómito secundarios a la quimioterapia con cis-platino, también informan de síntomas extrapiramidales secundarios en el 19% de los pacientes que recibieron metoclopramida. En nuestro caso tampoco encontramos síntomas extrapiramidales en el grupo manejado con metoclopramida, por lo que puede suponerse que los niños tienen una mejor tolerancia a la metoclopramida que los adultos.

Otros autores (18,19) demuestran los mismos resultados en es tudios doble ciego, que el ondansetrón solo o combinado pre viene en forma eficaz la náusea y el vómito comparado con el es quema tradicional de metoclopramida más dexametasona.

En este estudio se observo en forma similar, menor efecto an tiemético de la metoclopramida, en comparación con el ondan- se trón con el cual el número de vómitos disminuyó notablen- te sin que causara efectos secundarios (P menor de 0.001).

Con respecto a la náusea no hubo diferencia entre los dos es quemas, siendo en ambos leve (Pmayor de 0.05).

A primera vista los resultados obtenidos sugieren que el on- dan setrón es la mejor alternativa para la prevención del vó- mi to en los niños tratados con quimioterapia a base de cis- pl atino. El inconveniente principal es el alto costo de tal tr atamiento, en comparación el costo de la metoclopramida es mi nimo, sin embargo no se ha estudiado el efecto que tiene la presencia de la náusea y el vómito sobre el tiempo de hos- pi talización después de la aplicación de la quimioterapia, - este factor podría reducir la diferencia entre el costo de - on dansetrón y metoclopramida. De hecho suponemos que la dife- re ncia en costo es a favor del ondansetrón pues el tiempo de hos pitalización es menor en estos pacientes y mayor en los - tr atados con metoclopramida aumentando el costo del día cama por lo tanto una diferencia de dos días de estancia hospita- lar ia es suficiente para optar por el ondansetrón.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Marty M, Pouillart P. Comparison of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. N Engl J Med 1990;322:816-21.
- 2.- Pinkerton C, Williams D. 5HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron - an effective outpatient antiemetic in cancer treatment Arch Dis Child 1990;65:822-25.
- 3.- Cubeddu L, Hoffmann I. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. N Engl J Med 1990;322:810-16.
- 4.- Khojasteh A, Sartiano G. Ondansetron for the prevention of emesis induced by high-dose cisplatin. Cancer 1990;66:1101-05.
- 5.- Jones A, Hill A. Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. Lancet 1991;338:483-87.
- 6.- Ranawat C. Ondansetron vs. dexamethasone for chemotherapy-induced emesis. Lancet 1991;338:478-79.
- 7.- Smyth J, Coleman R. Dose dexamethasone enhance control of acute cisplatin induced emesis by ondansetron? BJM. 1991;303:1423-26.
- 8.- Markman M, Sheidler V. Antiemetic efficacy of dexamethasone. N Engl J Med 1984;311:549-52.
- 9.- Powell C, Mutch D. Dexamethasone used as an antiemetic in chemotherapy protocols inhibits natural cytotoxic (NC) cell activity. Cancer 1990;65:466-72.
- 10.-Peroutka S, Snyder S. Antiemetics: Neurotransmitter -

- receptor binding predicts therapeutic actions. Lancet 1982;20:658-59.
- 11.- Triozzi P. Optimum management of nausea and vomiting in cancer chemotherapy. Drugs 1987;34:136-49.
  - 12.- Smith D. Comparison of ondansetron and ondansetron -- plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cis-platin-containing chemotherapy. Lancet 1991;338: 487-90.
  - 13.- Rolia F. Prevention of cisplatin-induced emesis: A double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone J Clin Oncol 1991;9:675-78.
  - 14.- Tyers M, Freeman A. Mechanism of the antiemetic activity of 5HT<sub>3</sub> receptor antagonists. Oncology 1992;49: 263-68.
  - 15.- Jürgens H, McQuade B. Ondansetron as prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy induced emesis in children. Oncology 1992;49:279-85.
  - 16.- Soukop M, McQuade B. Ondansetron compared with metoclopramide in the control of emesis and quality of life during repeated chemotherapy for breast cancer. Oncology 1992;49:295-304.
  - 17.- Depierre A, Lebeau B. A comparison of ondansetron -- with alizapride plus methylprednisolone in the control of cisplatin-induced emesis. Oncology 1992;49: 305-11.
  - 18.- Kaasa S, Kvaloy S. A comparison of ondansetron with metoclopramide in the prophylaxis of chemotherapy-



induced nausea and vomiting: A randomized, double-blind study. Eur J Cancer 1990;26:311-14.

- 19.- Hainsworth J, Harvey W. A single-blind comparison of intravenous ondansetron, a selective serotonin antagonist with intravenous metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting associated with high-dose cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol 1991;9:721-28.
- 20.- Allan S. Antiemetics. Gastro Clin Nor Ame 1992;21: 597-611.
- 21.- Sorbe B, Berglind A. Tropisetron, a new 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist, in the prevention of radiation-induced emesis. Radiotherapy and Oncology 1992;23:131-32.