



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPULVEDA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ANTIEMETICA DEXAMETASONA MAS DOMPERIDONA
CONTRA ONDANSETRON EN PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALIZACION EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:
DRA. NORA NANCY NUÑEZ VILLEGAS

ASESOR.
DRA. CECILIA GUILLEN MARISCAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA" CMN SIGLO XXI

CIUDAD DE MÉXICO
MARZO 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

PROTOCOLO DE INVESTIGACION PARA SUSTENTAR EL TRABAJO DE TESIS
RECEPCIONAL DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA DE:

DRA. NORA NANCY NUÑEZ VILLEGAS

COMPARACION DE LA EFICACIA ANTIEMETICA CON DEXAMETAZONA MAS
DOMPERIDONA VS. ONDANSETRON EN PACIENTES QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA.

ASESOR DE TESIS: DRA. CECILIA GUILLEN MARISCAL

JEFE DE SERVICIO: DR. JAVIER PIZZUTO CHAVEZ

SERVICIO DE HEMATOLOGIA

Febrero 1995



ÍNDICE

Resumen	1
Marco teórico	3
Planteamiento del problema	6
Hipótesis	6
Obejtivos	6
Diseño del estudio	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	8
Resultados	9
Discusión	14
Conclusiones	15
Bibliografía	16

RESUMEN

COMPÁRACION DE LA EFICACIA ANTIEMETICA DEXAMETASONA MÁS DOMPERIDONA CONTRA ONDANSETRON EN PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA.

La náusea y el vómito provocados por medicamentos quimioterápicos constituyen un problema muy importante durante su empleo en el tratamiento de los pacientes con cáncer (1,2).

El control de la náusea y el vómito es de importante consideración en el manejo de soporte y calidad de vida de los pacientes con cáncer, el vómito, aunque es más severo en las primeras 24 horas de su administración (emesis aguda) puede continuar de 48 a 72 horas después (emesis tardía), esto particularmente es frecuente cuando se usan dosis altas de ciclofosfamida. El presente estudio se enfoca en determinar si el uso combinado de domperidona más dexametasona es útil en la profilaxis antiemética en pacientes que reciben quimioterapia en infusión continua, así como evaluar si la combinación de estos medicamentos tiene efecto similar al ondansetron en la profilaxis de la emesis inmediata y tardía. El diseño del estudio es prospectivo, experimental, comparativo y longitudinal, en donde se incluyeron pacientes del servicio de hematología del Hospital de Especialidades que recibieron quimioterapia múltiple, sistémica a infusión continua, para el tratamiento de Leucemia aguda o alguna otra hemopatía maligna, utilizando dos grupos de pacientes, elegidos al azar para efectuar la comparación estadística por medio de Chi cuadrada y estadística descriptiva.

Se formaron dos grupos de estudio constituidos por 20 ciclos de quimioterapia cada uno, el grupo A recibirá ondansetron en dosis de 8 mg media hora antes de la quimioterapia, posteriormente recibirá 8 mg 4 horas después de iniciar la quimioterapia y posteriormente 8 mg cada 8 horas durante todo el ciclo de quimioterapia intravenosa.

El grupo B recibió dexametasona 16mg IV a pasar en 15 minutos media hora antes de la quimioterapia, dexametasona 8 mg iv 4 horas después de iniciar la quimioterapia y dexametasona 4mg iv más domperidona tabletas de 10mg vía oral cada 8 horas durante todo el ciclo de la quimioterapia. En el caso de que los pacientes a pesar del tratamiento antiemético motivo del estudio presenten náuseas y/ o vómito intenso su control posterior quedara a criterio del médico tratante en cuyo caso se considerara fracaso.

Se estudiaron un total de 37 pacientes de los cuales un 51% corresponde al género masculino y 49% al género femenino. En el grupo A se incluyeron 20 pacientes y en el grupo b 17 pacientes.

Los diagnósticos más frecuentes fueron Leucemia Mieloide aguda 64%, los esquemas de quimioterapia fueron todos en infusión continua y la mayoría incluye Arabinosido de citocina a dosis estándar y dosis intermedia de 3 a 7 días como terapia única o combinada con vp16, idarrubicina, daunorrubicina y l-asparaginasa.

El efecto antiemético fue variable en el grupo B ya que todos los pacientes presentaron algún grado de estado nauseoso siendo intensa en el 41% de los casos.

En el grupo A el efecto nauseoso se presentó en forma tardía en 45% de los pacientes.

Entre otras reacciones se presentó insomnio en 20% de los casos y cefalea en 20% de los casos.

Conclusiones: el ondansetron mostro ser eficaz en pacientes con esquema de quimioterapia que incluya Arabinosido de Citocina a dosis altas o en esquemas de quimioterapia combinada, controlando tanto el estado nauseoso y la emesis temprana y se requiere de una aplicación prolongada del Ondansetron para evitar la emesis tardía.

La dexametasona y la domperidona mostraron ser útiles en la profilaxis antiemética en pacientes quienes no reciben dosis altas de arabinosido de citocina, sin embargo, los pacientes pueden presentar sintomatología moderada, la combinación de estos medicamentos es útil en la emesis en esquemas de quimioterapia no emetogena.

MARCO TEÓRICO

La náusea y el vómito provocado por medicamentos quimioterápicos constituyen un problema muy importante durante su empleo en el tratamiento de los pacientes con cáncer (1,2). El desarrollo de nuevas drogas antineoplásicas ha significado un avance en el tratamiento de las enfermedades malignas. Sin embargo, muchos de estos agentes causan náusea y vómito el cual puede ser severo, por lo que muchos de estos pacientes requieren ser hospitalizados o rehúsan continuar el tratamiento que puede ser potencialmente curativo (3).

El control de la náusea y vómito es de importante consideración en el manejo de soporte y calidad de vida de los pacientes con cáncer. Aunque el cisplatino y la dacarbacina son conocidos agentes emetogénicos, muchos otros fármacos también causan emesis significativa especialmente cuando son dados en combinación.

El vómito, aunque es más severo en las primeras 24 horas de su administración (emesis aguda) puede continuar 48 a 72 horas después (emesis tardía), esto es particularmente frecuente cuando se usan dosis altas de ciclofosfamida (4).

Este efecto indeseable se ha visto que es más intenso con el uso de fármacos de mayor eficacia antineoplásica como son la ciclofosfamida, arabinosido de citocina, dacarbacina, vincristina, empleados con frecuencia en el tratamiento de pacientes con leucemia o linfoma (5).

Observaciones e investigaciones recientes permitieron identificar diversos medicamentos como productos efectivos en el control de la emesis aguda provocada por las sustancias antes mencionadas, ya sea que se utilicen en forma individual o combinada, entre tales agentes se encuentran:

a) SUBSTITUTOS DE LAS BENZAMIDAS.

Metoclopramida: este agente es más efectivo cuando es dado en altas dosis intravenosas. Los efectos colaterales incluyen sedación moderada, reacciones distónicas y probablemente diarrea, pruebas recientes han indicado que en altas dosis (100mg) logran un buen control antiemético.

b) BUTIROFERONAS.

Haloperidol y droperidol: varios estudios han usado dosis IV mostrando resultados favorables, los efectos colaterales son similares a los reportados por la metoclopramida.

c) FENOTIACINAS.

Proclorperacina y clorpromacina en forma oral o intravenosa en dosis altas pueden tener mejores resultados a otras fenotiazinas, sin embargo, la hipotensión ortostática es debido a la toxicidad, otros efectos colaterales son similares a los de la metoclopramida y las butiroferonas.

d) CORTICOESTEROIDES.

Dexametasona y metilprednisolona: estos agentes son efectivos en forma parenteral y oral y han demostrado su actividad en una gran cantidad de combinaciones, aunque su mecanismo de acción no ha sido bien determinado, parece ser diferente de otros antieméticos. Los efectos colaterales aparentemente son mínimos.

e) BENZODIACEPINAS.

Lorazepam: Este tranquilizante tiene solo algún efecto moderadamente antiemético. Su principal efecto colateral es la sedación, se recomienda su uso en combinación con otros medicamentos.

f) CANABINOIDES.

Nabilone y dronabinolo: estos agentes orales parecen tener actividad similar o mayor que las fenotiazinas. Los efectos colaterales son moderados y se incluye la sedación, ataxia, hipotensión ortostática y boca seca (6).

g) AGENTES BLOQUEADORES DE LA SEROTONINA.

Ondansetron: la primera demostración de la presencia de receptores de la serotonina en el sistema nervioso central fue descrita por Kilpatric y cols. quienes demostraron que la mayor cantidad de receptores se encuentra en el área postrema en el locus del quimiorreceptor del área del vómito.

Esto sugiere un probable sitio de acción para el efecto antiemético del ondansetron el cual es un antagonista de los receptores de la 5 hidroxitriptamina en el área postrema y probablemente también en las fibras aferentes del tubo digestivo alto, así mismo tiene poca actividad sobre los receptores de la dopamina lo cual evita los efectos extrapiramidales colaterales.

Los efectos colaterales más frecuentes de los inhibidores de la 5 hidroxitriptamina son cefalea, sedación moderada y sequedad de boca.

Diferentes informes en la literatura médica sostienen que tanto la dexametasona como la metoclopramida son agentes eficaces para controlar la náusea y el vómito provocado por la quimioterapia (1,2,3,7).

Estudios realizados en pacientes con carcinoma de mama que recibieron cisplatino para su tratamiento, se empleó dexametasona, metoclopramida o ambas, lográndose un control de la náusea y vómito hasta en un 85% de los pacientes lo que permitió una mejor tolerancia a la quimioterapia antitumoral.

En estudios comparativos de la eficacia de la metoclopramida, dexametasona y domperidona no se han demostrado diferencias significativas entre la utilidad de la metoclopramida y la domperidona, sin embargo, la dexametasona presento mejor control antiemético que la metoclopramida, mostrando ser efectiva en pacientes en quienes la domperidona fallo como antiemético de primera línea.

En estudios de Marty y cols. donde se comparó la utilidad del ondansetron contra metoclopramida en la profilaxis de la emesis aguda inducida por el cisplatino en 97 pacientes mostro ser más efectivo el ondansetron en el 75% de los pacientes estudiados, mientras que los pacientes tratados con metoclopramida a dosis altas presentaron más efectos extrapiramidales y persistencia de la náusea y el vómito (9).

Tomando en cuenta la gran frecuencia en que se emplean agentes quimioterápicos en combinación y debido a que un factor que limita su utilización es la náusea y el vómito, se consideró conveniente utilizar la combinación dexametasona más domperidona para evaluar su eficacia antiemética en relación con el ondansetron, así como justificar el uso del ondansetron en pacientes con quimioterapia en infusión continúa debido a su alto costo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aplicación de medicamentos quimioterápicos causa como efectos secundarios la náusea y el vómito ya sea que se presente como emesis temprana o tardía, siendo esto una de las complicaciones que afecta la aplicación de la quimioterapia, lo cual puede causar alteraciones en el estado general del paciente como son el desequilibrio hidroelectrolítico o procesos inflamatorios del tubo digestivo. La dexametasona y la domperidona han demostrado tener un efecto antiemético útil en pacientes con quimioterapia altamente emetogena, sin embargo, al parecer son menos eficaces que el ondansetron.

El presente estudio se enfoca en determinar si el uso combinado de domperidona más dexametasona es útil en la profilaxis antiemética en pacientes que reciben quimioterapia en infusión continua, así como evaluar si la combinación de estos medicamentos tiene efecto similar al ondansetron en la profilaxis de la emesis inmediata y tardía.

HIPÓTESIS

La combinación de dexametasona más domperidona tiene utilidad equivalente al ondansetron en la profilaxis antiemética post quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas.

OBJETIVOS

GENERAL

1. Comparar la respuesta a la combinación de dexametasona más domperidona contra Ondansetron como profilaxis antiemética en los pacientes que reciben quimioterapia en infusión continua.

ESPECIFICOS

1. Evaluar la respuesta a la combinación de dexametasona más domperidona como profilaxis antiemética en pacientes que reciben quimioterapia en infusión continua.
2. Evaluar la respuesta al ondansetron como profilaxis antiemética en pacientes que reciben quimioterapia en infusión continua.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio será prospectivo, experimental, comparativo y longitudinal.

Se incluirán pacientes del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” que reciban quimioterapia múltiple sistémica a infusión continua, para el tratamiento de Leucemia o alguna otra hemopatía maligna, utilizando dos grupos paralelos de pacientes elegidos al azar para efectuar la comparación estadística por medio de la prueba de Chi Cuadrada y estadística descriptiva.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 16 a 65 años que ingresen al servicio de Hematología con diagnóstico de enfermedades oncohematológicas que requieren tratamiento con quimioterapia
2. Pacientes que reciban esquemas de quimioterapia que incluyan uno o más de los siguientes medicamentos:
 - Arabinosido de Citocina, Daunorrubicina, Idarrubicina, Ciclofosfamida, Cisplatino, Vincristina, Dacarbazina.
3. Pacientes que reciban esquemas de quimioterapia en infusión continua.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que presenten náusea o vómito antes de iniciar quimioterapia.
2. Mayores de 65 años.
3. Pacientes con quimioterapia en bolo o de aplicación rápida.
4. Pacientes que presenten gastritis, úlcera péptica, esofagitis o intolerancia a la vía oral.

Se formarán dos grupos de estudio constituidos de 20 ciclos de quimioterapia cada uno, los pacientes serán elegidos al azar en forma aleatoria.

- El primer grupo (A) recibirá ondansetron en dosis de 8mg media hora antes de la quimioterapia, posteriormente recibirá 8mg 4 horas después de iniciar la quimioterapia y posteriormente 8mg cada 8 horas durante todo el ciclo de quimioterapia en forma intravenosa.
- El segundo grupo (B) recibirá Dexametasona 16mg iv a pasar en 15 minutos media hora antes de la quimioterapia, dexametasona 8mg IV 4 horas después de iniciar la quimioterapia y dexametasona 4mg IV más Domperidona tabletas de 10mg vía oral cada 8 horas durante todo el ciclo de quimioterapia.

En el caso de que los pacientes a pesar del tratamiento antiemético motivo del estudio presenten náuseas y/o vómito intenso, su control posterior quedara a criterio del médico tratante en cuyo caso se considerara fracaso y su manejo y evolución posterior deberán ser registrados cuidadosamente.

La aplicación de estos medicamentos y el control de los pacientes hospitalizados serán realizados por el personal de enfermería de cada turno anotando la información en el formato anexo a la relación de los puntos ya previstos.

RESULTADOS

Se estudio una población de pacientes adultos con edades entre los 16 y 65 años con enfermedades oncohematologicas tratados con esquemas de quimioterapia en infusión continua que contaban con tratamiento profiláctico antiemético.

Se estudiaron un total de 37 pacientes, con un rango de edad entre 19 a 53 años con un promedio de 45 años.

19 pacientes de género masculino (51%) y 18 género femenino (38%). Fueron elegidos al azar para incluirse en el grupo de profilaxis A con ondansetron o el grupo de profilaxis B con dexametasona y domperidona.

Se incluyeron 20 pacientes en el grupo A, 11 masculinos y 9 femeninos (tabla1).

En el grupo B se incluyeron 17 pacientes, 8 masculino y 9 femeninos (tabla1).

El diagnostico de los pacientes fue Leucemia Mieloide Aguda 24 pacientes (64%), Leucemia Linfoblástica Aguda 9 pacientes (24%), Linfoma 2 pacientes (5.4%), Leucemia Granulocítica Crónica en fase blástica 2 pacientes (tabla 2).

Los esquemas de quimioterapia fueron todos en Infusión continua y la mayoría tenía Arabinosido de Citocina a dosis estándar (100mg/m²SC), en dosis intermedia (1grs/m²SC) de 3 a 7 días como terapia única o combinada con VP16, Idarrubicina, Laspa, y daunorrubicina (tabla 3).

El efecto antiemético fue variable en el grupo B ya que todos los pacientes presentaron algún grado de estado nauseoso, siendo leve en 23%, Moderada 35% e intensa en 41%.

El vómito en la mayoría de ellos fue de leve a moderado en 70%. Sin embargo, la disminución del apetito se encontró en el 100% de los pacientes, siendo severo en el 41% de los casos. Las manifestaciones eméticas y nauseosas se presentaron en forma temprana en la mayoría de los pacientes.

En el grupo A el efecto nauseoso se presentó en forma tardía en 45% (n=9), el vómito en los pacientes que se presento fue leve (n=4).

En ninguno de los pacientes se presentó emesis grave, dentro de otras reacciones se presentó insomnio en 2 pacientes (20%), sabor metálico 4 (20%), cefalea 5 (25%).

RESULTADOS

TABLA 1. Características de los pacientes.

EDAD	19 a 53 AÑOS	PROMEDIO 45.5 AÑOS
GÉNERO	MASCULINO 19 (51%)	FEMENINO 18 (49%)

TABLA 2. Diagnósticos.

DIAGNÓSTICO	NÚMERO	PORCENTAJE
LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	24	64%
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	9	24%
LINFOMAS	2	5.4%
LEUCEMIA GRANULOCITICA CRÓNICA FASE BLÁSTICA	2	5.4%
TOTAL	37	100%

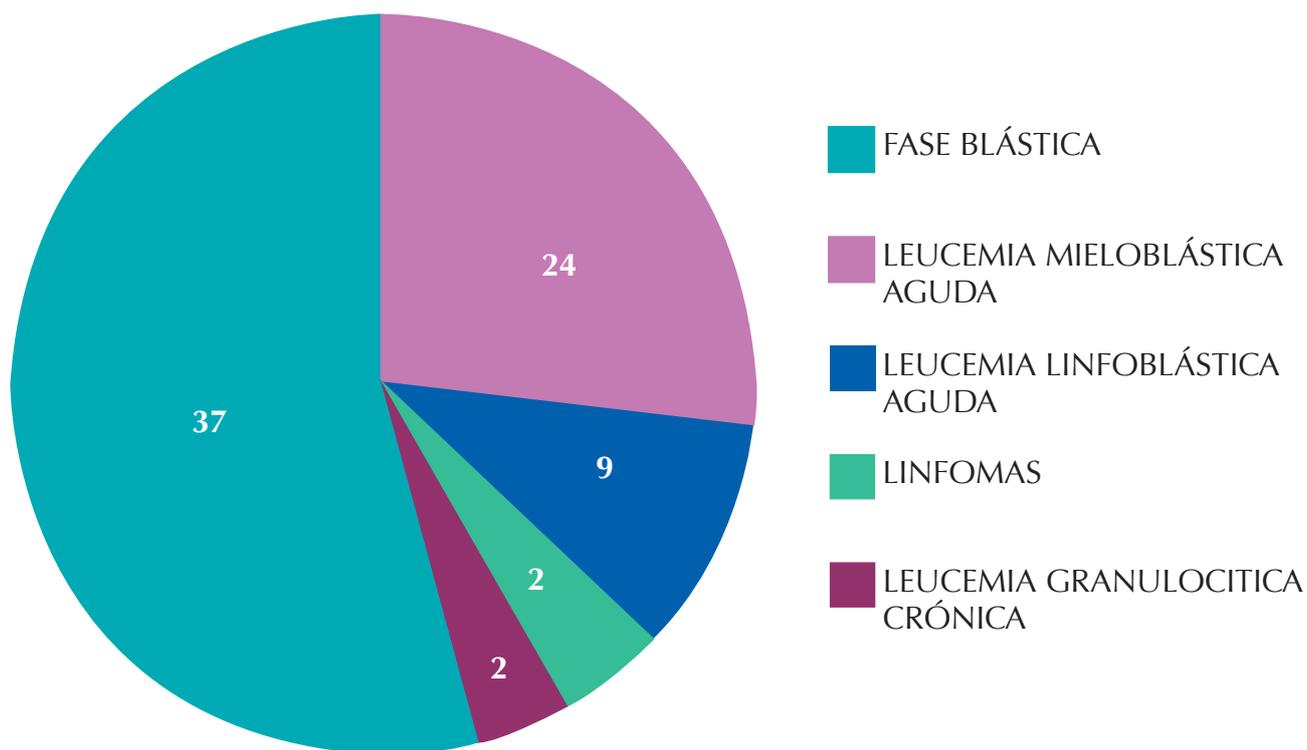


TABLA 3. Esquemas de quimioterapia utilizados en infusión continua.

ESQUEMA	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL
ARAC MAS IDARRUBICINA	6	6	12
ARA C DOSIS INTERMEDIA	6	4	10
ARA C MAS VP16	4	2	6
ARA C MAS DAUNORRUBICINA	1	1	2
OPA - LASPA	0	1	1
OTROS	3	3	6
TOTAL	20	17	37

REACCIONES SECUNDARIAS

GRUPO A. Síntomas

APETITO	BUENO	REGULAR	NO COME	TOTAL
	9 (45%)	11 (55%)	0 (0%)	20 (100%)

NÁUSEA	NO TUVO	LEVE	MODERADA	TOTAL
	6 (30%)	11 (55%)	3 (15%)	20 (100%)

VÓMITO	NO TUVO	2 a 4	5 o MAS	TOTAL
	14 (70%)	6 (30%)	0 (0%)	20 (100%)

OTROS SÍNTOMAS	NÚMERO
INSOMNIO	2 (10%)
SABOR METÁLICO	4 (20%)
CEFALEA	5 (25%)
OTROS	4 (20%)

REACCIONES SECUNDARIAS

GRUPO B. Síntomas

APETITO	BUENO	REGULAR	NO COME	TOTAL
	3 (18%)	7 (41%)	7 (41%)	17 (100%)

NÁUSEA	NO TUVO	LEVE	MODERADA	INTENSA	TOTAL
	0 (0%)	4 (24%)	6 (35%)	7 (41%)	17 (100%)

VÓMITO	NO TUVO	0 a 1	2 a 4	5 o MAS	TOTAL
	0 (0%)	8 (47%)	4 (24%)	5 (29%)	17 (100%)

OTROS SÍNTOMAS	NÚMERO
INSOMNIO	3 (18%)
SABOR METÁLICO	5 (29%)
CEFALEA	5 (29%)
OTROS	1 (6%)

DISCUSIÓN

En estudios previos se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de la serotonina proveen de protección de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia.

Estudios en animales han mostrado que la emesis puede ser provocada a través de mecanismos que involucran la activación de receptores de la serotonina en nervios vágales periféricos, aunque se han involucrado otros mecanismos centrales como son la activación de los receptores en el área postrema del cerebro o a través de ambos mecanismos.

Hallazgos en estudios con Cisplatino y profilaxis con Ondansetron mostraron que la serotonina es el principal neurotransmisor de la emesis en el humano.

En los estudios de Marty y cols. se comparó la utilidad del Ondansetron y la Metoclopramida en la profilaxis de la emesis aguda inducida por cisplatino en 97 pacientes, mostrando un control de la náusea y vómito en el 75% de los pacientes sin llegar a mostrar efectos colaterales intensos, concluyéndose que el Ondansetron es más efectivo que la metoclopramida en el control de la náusea inducida por cisplatino.

En otros estudios la emesis tardía ocurrió en pacientes con dosis altas o moderadas de cisplatino a pesar del tratamiento con dexametasona, Lorazepam o haloperidol.

En el presente estudio se encontró que la incidencia más alta de emesis temprana y tardía se presentó en pacientes con tratamiento a base de domperidona y dexametasona, sin embargo, los pacientes tratados con Ondansetron mostraron mayor incidencia de emesis tardía pero la emesis temprana fue menor lo cual es similar a los reportado por Luigi en 1990.

No se presentaron efectos colaterales que pudieran ser atribuidos al Ondansetron ya que la droga no produce sedación, somnolencia, diarrea o efectos extrapiramidales, debido al poco efecto que tienen sobre receptores dopaminérgicos.

Sin embargo, la persistencia de la emesis tardía con ambos esquemas sugiere que esta puede ser mediada por otros mecanismos o se requiere de una administración prolongada de estas drogas.

CONCLUSIONES

El Ondansetron mostro ser eficaz en pacientes con esquema de quimioterapia que incluya Arabinosido de Citocina a dosis altas o en esquemas de quimioterapia combinada, controlando tanto el estado nauseoso y la emesis temprana y se requiere de una aplicación prolongada del Ondansetron para evitar la emesis tardía.

La dexametasona y la domperidona mostraron ser útiles en la profilaxis antiemética en pacientes quienes no reciben dosis altas de arabinosido de citocina, sin embargo, los pacientes pueden presentar sintomatología moderada, la combinación de estos medicamentos es útil en la profilaxis de la emesis en esquemas de quimioterapia no emetogena.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mark G. Kris. Improved control of cisplatin-induced emesis with high dose metoclopramide and with
Combinations of metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine *Cancer* 55:527-534; 1987.
- 2.- Peter A. Cassileth. Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving cancer
Chemotherapy
Arch. Intern. Med. Vol 143: 1347-1349. July 1983
- 3.- Sihmall H.J. The role of Ondansetron in the treatment of emesis induced by non-cisplatin
containing
Chemotherapy Regimes. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 55: 553-559. 1989.
- 4.- Hartobagy G. N. Evaluation of high dose vs. standard FAC chemotherapy for advanced breast
cancer in
protected Enviromentcuits a prospective randomized study. *J. Clin. Oncol.* 5:
354-364 1987.
- 5.- Trounce J.R. Antiemetic and cytotoxic drugs. *British Medical Journal* Vol. 286 (29): 327-328.
January 1983.
- 6.- Gralla R. An outline of antiemetic treatment. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* Vol. 25 S7-S11. 1989.
- 7.- Tyler K.T. Pharmacological and antiemetic properties of Ondansetron *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*
Vol 25:
S15-S19. 1989.
- 8.- Cunningham E. Comparison of antiemetic efficacy of Domperidone, Metoclopramide and
Dexamethasone
In patients receiving outpatient chemotherapy regimens. *British Medical Journal* Vol. 295: 250
July 1987.
- 9.- Marty M. Comparison of the 5 Hidroxitriptamine (serotonin) antagonist Ondansetron with high
dose metoclopramide In the control of cisplatin-induced emesis. *New England Journal of Medicine*
322(12): 816-21; 1990.